ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Johanna KOK-ZINGRAFF
Née le 11 Juillet 1937 à Amsterdam

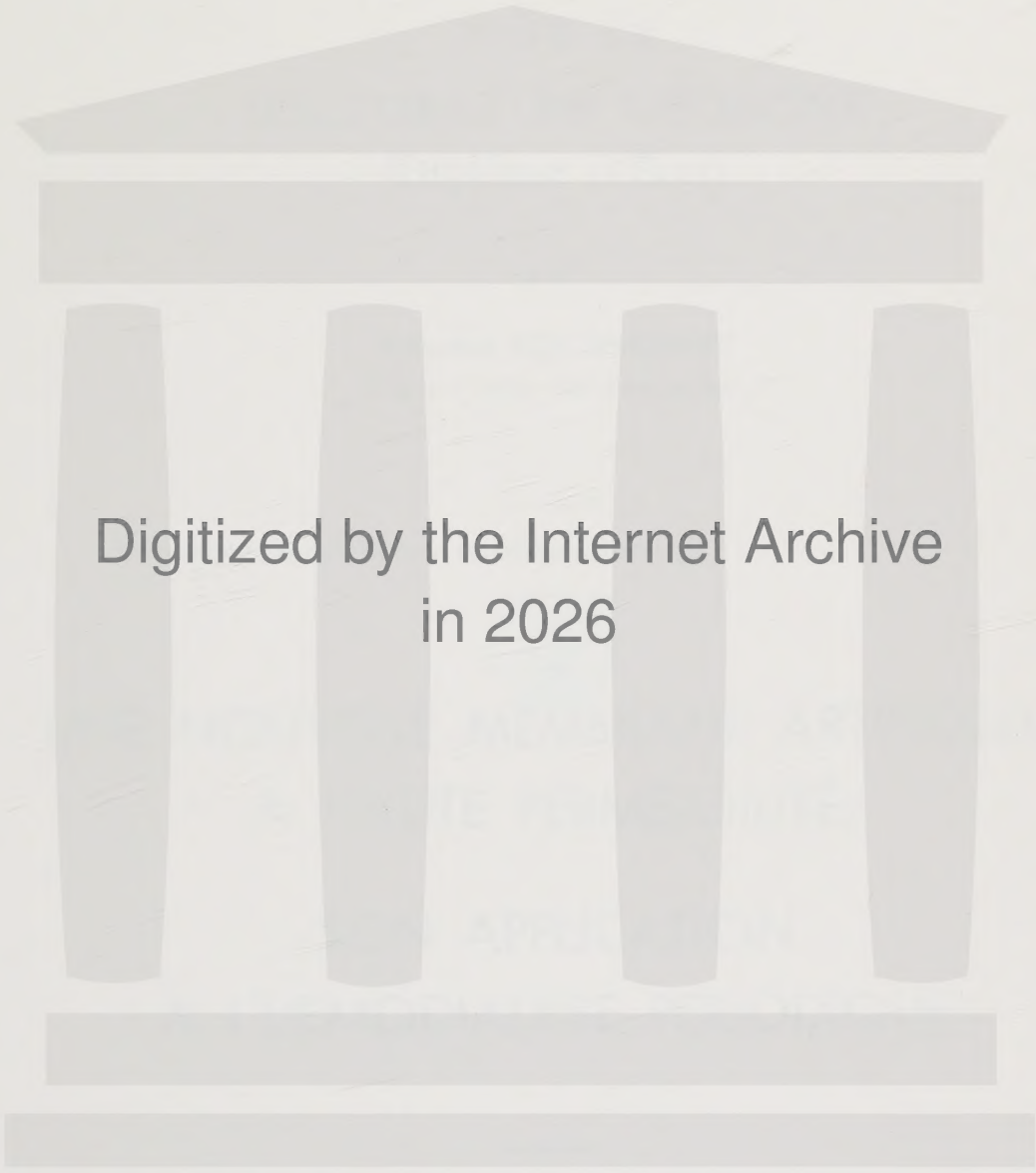
Présentée et soutenue publiquement le

UNE NOUVELLE MEMBRANE ARTIFICIELLE A HAUTE PERMÉABILITÉ.

SON APPLICATION A L'HEMODIALYSE PERIODIQUE

Président de Thèse : Monsieur Jean CROSNIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1973


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542716_0002

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Johanna KOK-ZINGRAFF
Née le 11 Juillet 1937 à Amsterdam

Présentée et soutenue publiquement le

UNE NOUVELLE MEMBRANE ARTIFICIELLE A HAUTE PERMÉABILITÉ.

SON APPLICATION A L'HEMODIALYSE PERIODIQUE

Président de Thèse : Monsieur Jean CROSNIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A Claude

mon mari

A Monsieur le Professeur J. CROSNIER

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse

Qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance et de mon entier dévouement

A Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Qui a bien voulu m'accueilliir dans

son équipe

En témoignage de ma respectueuse gratitude

A Monsieur le Professeur J.L. FUNCK-BRENTANO

Grâce à qui nous avons eu le privilège de mener cette étude sur une membrane expérimentale

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance

A Monsieur le Docteur J. VANTELON

Qui m'a enseigné l'hémodialyse

Qu'il soit assuré de ma respectueuse amitié

A Monsieur le Docteur A. SAUSSE

Directeur médical de la Direction Scientifique
de la Société des Usines Chimiques RHONE-POULENC

Cette thèse est le fruit des travaux
concrétisant son génie inventif

Qu'il soit assuré de mon amicale
reconnaissance

Je remercie

le Département Génie Médical de
la Société RHONE-POULENC

Qui a mis à notre disposition les
hémodialyseurs équipés de la membrane
acrylonitrile

Aux membres de l'équipe d'hémodialyse

chronique de l'Hôpital Necker

Mademoiselle J. BOUDET

Madame C. CABIBBO
et tout le personnel infirmier

Monsieur le Docteur T. DRÜEKE

Mademoiselle M. GUILLEMET

Monsieur le Professeur Agrégé P. JUNGERS

Monsieur le Docteur N.K. MAN
Maître de Conférences associé

Monsieur J. PARIS
Docteur en pharmacie

Monsieur le Docteur M. RONDON-NUCETE

Madame I. SERGINSKY

Leur merveilleux esprit d'équipe
m'a été d'une grande aide

A mes Maîtres

des Hôpitaux d'AMSTERDAM

UNE NOUVELLE MEMBRANE ARTIFICIELLE

A HAUTE PERMEABILITE.

SON APPLICATION A L'HEMODIALYSE PERIODIQUE

-:-

P L A N

INTRODUCTION

- Nomenclature

1. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

1.1 Définition
1.2 Nature de la néphropathie
1.3 Manifestations biochimiques
1.4 Retentissement clinique de l'urémie chronique
1.5 La "toxicité urémique"
1.6 Le traitement

2. L'HEMODIALYSE

2.1 Historique
2.2 Phénomènes de transfert à travers les membranes semi perméables
2.2.1 Définition d'une membrane semi perméable
2.2.2 Définition d'une solution
2.2.3 Osmose et osmose inverse
2.2.4 Dialyse

2.3 Application de ces phénomènes à l'hémodialyse
2.3.1 Dialyse et osmose en continu
2.3.2 Solutions complexes et ultrafiltration
2.3.3 Application au rein artificiel

3. LE REIN ARTIFICIEL

3.1 Eléments physiques déterminant la configuration de l'hémodialyseur
3.1.1 Perte de charge (loi de Poiseuille)
3.1.2 Les résistances aux transferts de masse (loi de Fick - équation de transfert de masse)
3.1.3 Influence des débits (vitesse et couches limites)

3.1.4 Equation de l'ultrafiltration
3.1.5 Optimalisation et évolution in vitro d'un hémodialyseur

3.2 Efficacité clinique de l'hémodialyse
3.2.1 Syndrome de sous dialyse (critères cliniques et biologiques d'une dialyse efficace)
3.2.2 L'hypothèse du mètre carré x heure
3.2.3 Déplétion en substances utiles (expérience du "low-flow")

3.3 La membrane de dialyse
3.3.1 Généralités
3.3.2 Les membranes cellulosiques (la Cellophane, la Cuprophan, l'acétate de cellulose)
3.3.3 La membrane acrylonitrile

3.4 Le bain de dialyse
3.4.1 Composition
3.4.2 Le circuit
3.4.3 Le bain idéal
3.4.4 La régénération du bain

4. ETUDE CLINIQUE AVEC LA MEMBRANE ACRYLONITRILE

4.1 Matériel et méthodes
4.1.1 Résumés des observations des malades
4.1.2 Appareils et méthodes
4.1.3 Choix des stratégies thérapeutiques

4.2 Résultats
4.2.1 Résultats cliniques
4.2.2 Résultats biologiques
4.2.3 La vitesse de conduction nerveuse

5. DISCUSSION

6. PROSPECTIVE

7. CONCLUSIONS

NOMENCLATURE

N : transfert de masse d'un soluté en mg / mn

Q_s : débit sang en ml/mn

Q_s^e : débit sang à l'entrée en ml/mn

Q_s^s : débit sang à la sortie en ml/mn

Qd : débit du dialysat en ml/mn

Qd^e : débit du dialysat à l'entrée du circuit en ml/mn

Qd^s : débit du dialysat à la sortie du circuit en ml/mn

Cl : clearance en ml/mn

Cs : concentration plasmatique g/L

Cs^e : concentration plasmatique à l'entrée du circuit de sang en g/L

Cs^s : concentration plasmatique à la sortie du circuit de sang en g/L

Cd : concentration dans le dialysat g/L

Cd^e : concentration dans le dialysat à l'entrée en g/L

Cd^s : concentration dans le dialysat à la sortie en g/L

Ko : coefficient global de transfert de masse en cm/mn (overall mass transfer coefficient)

Ro : résistance globale en mn/cm

Rs : résistance circuit sang (mn/cm)

Rd : résistance circuit bain (mn/cm)

Rm : résistance membranaire (mn/cm)

Q_{uf} : débit d'ultrafiltration en ml/mn

Ds : dialysance en ml/mn

Cl : clearance en ml/mn

D : coefficient de diffusion en cm/mn

A : surface en cm2

Pm : perméabilité membranaire en cm/mn

H : perméabilité hydraulique en ml/mn x Kgf ou en ml/mn x mm Hg.m2

$\overline{\Delta Pm}$: pression trans-membranaire en mm Hg

-:-

INTRODUCTION

-:-

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique par hémodialyses répétées, véritable suppléance de la fonction rénale, permet une survie prolongée des malades à condition toutefois que le traitement soit poursuivi indéfiniment.

Bien que le bénéfice du traitement soit offert à un nombre toujours plus grand de malades (9, 10) et ce avec une espérance de vie rapidement croissante, des progrès restent à faire. D'une part le nombre de malades dialysés est encore insuffisant au regard des besoins, d'autre part la réhabilitation des malades traités est souvent incomplète.

Traitement palliatif mais discontinu, l'hémodialyse périodique paraissait liée jusqu'ici aux longues séances d'épuration (24 à 30 heures par semaine) seules capables de prévenir les complications mais réduisant singulièrement la capacité des postes de dialyse et bouleversant la vie sociale et familiale des malades.

Une meilleure compréhension des phénomènes de transfert par dialyse associée à des études cliniques a permis de conclure à la responsabilité de "moyennes molécules" à l'origine de la toxicité urémique.

Une nouvelle membrane artificielle à base d'acrylonitrile à haute perméabilité dialytique nous a donné l'espoir de pouvoir réduire la durée hebdomadaire de la dialyse sans altérer la qualité des résultats.

Nous avons mené une étude clinique d'un an portant sur cinq malades dialysés avec cette nouvelle membrane, dont quatre étaient traités auparavant par méthode conventionnelle - la cinquième malade n'avait pas été dialysée antérieurement.

Cette expérience a été conduite grâce à une réévaluation des paramètres classiques d'efficacité du traitement par dialyse et nous a amené à adopter de nouveaux critères d'hémodialyse efficace.

-:-

1. L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

-:-

1.1 Définition

L'insuffisance rénale chronique est définie par la défaillance progressive des fonctions rénales. Si la définition ancienne mettait surtout l'accent sur l'abolition des fonctions excrétoires du rein - à l'origine de la rétention azotée et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique - aujourd'hui nous savons que l'insuffisance des fonctions endocrines du rein contribue pour une large part au syndrome urémie chronique.

La défaillance des mécanismes régulateurs normalement assurés par le rein a un retentissement important sur tous les appareils, bien que cliniquement l'insuffisance rénale puisse rester longtemps latente tant que la clearance de la créatinine n'est pas inférieur à 20 ml par minute.

1.2 Nature de la néphropathie

Toutes les variétés de néphropathie chronique peuvent conduire à l'insuffisance rénale.

Le tableau n°I indique leur fréquence relative (9). On voit que les glomérulopathies chroniques sont de loin les plus fréquentes. Leur subdivision en différentes classes anatomo-cliniques sort du cadre de ce travail.

Dans le groupe des néphrites interstitielles chroniques, qui évoluent en général très lentement, plus de dix pour cent seraient provoquées par l'abus d'antalgiques.

La polykystose rénale bien qu'héréditaire doit être mise à part des autres néphropathies familiales : relativement fréquente cette néphropathie ne se manifeste cliniquement qu'à l'âge adulte, habituellement vers la cinquantaine.

TABLEAU I

Diagnostic	Pourcentage
Glomérulonéphrite chronique (G.N.C.)	52,2 %
Néphrite interstitielle chronique (N.I.C.)	23,9 %
Polykystose rénale (P.K.R.)	7,4 %
Néphropathies vasculaires néphrangiosclérose (NAS) et microangiopathie thrombotique	3,5 %
Néphropathies familiales (autres que la P.K.R.)	1,6 %
Hypoplasie rénale congénitale	1,2 %
Nécrose corticale	0,6 %
Perte traumatique ou chirurgicale des reins	0,4 %
Inclassables	9,2 %

Total des malades enregistrés : 12 833

Néphropathies d'origine des malades traités pour insuffisance rénale terminale (d'après la statistique de l'E.D.T.A.(9) 1972)

Le syndrome d'Alport est la plus fréquente des maladies familiales responsables d'une insuffisance rénale de l'adulte. En revanche la maladie de Fanconi (ou néphronophtise) provoque l'urémie terminale de l'enfant avant l'adolescence.

La frontière entre la néphrangiosclérose dite maligne et la micro angiopathie thrombotique étant encore mal définie ces deux affections ont été réunies en une seule catégorie.

Enfin en 9 % des cas la nature de la néphropathie n'a pas pu être précisée soit par manque d'information sur les antécédents cliniques, soit du fait de la destruction de tous les éléments du parenchyme rénal à l'examen histologique.

1.3 Manifestations biochimiques de l'insuffisance rénale chronique (21, 22)

Le rôle principal du rein normal est la régulation du volume et de la composition des liquides corporels (maintien de l'homéostasie du milieu intérieur). Ce rôle est assuré par plusieurs fonctions : l'élimination de certains déchets métaboliques comme l'urée, le contrôle de l'équilibre électrolytique, de l'excrétion des ions H^+ et l'élimination de l'eau.

De l'abolition de ces fonctions résulte la rétention de déchets en général azotés et un déséquilibre hydro-électrolytique.

La rétention azotée

L'urée, quantitativement le déchet métabolique le plus important, est le témoin traditionnel de la rétention azotée. Dans l'urémie chronique au stade terminal son taux plasmatique peut atteindre plus de dix fois sa valeur normale mais son élévation est un reflet imprécis du degré de l'atteinte fonctionnelle rénale ; pour évaluer celle-ci il est nécessaire de mesurer la clearance de l'urée.

Au lieu de l'urée on dose dans certains pays l'azote totale non protéique (NPN) du plasma. A l'état normal il répond pour moitié environ à l'azote uréique et pour moitié à d'autres corps comme l'acide urique, la créatinine, l'ammoniaque, l'indoxyle et les indols, les acides aminés et les polypeptides.

Ces derniers n'ont guère tendance à s'élever dans l'insuffisance rénale. Importants par contre sont les taux de l'acide urique et de la créatinine. La lente accumulation de l'acide urique peut se manifester comme une goutte secondaire. Le taux plasmatique de la créatinine, non influencé par le régime alimentaire à la différence de celui de l'urée, reflèterait mieux, selon certains, la sévérité de l'atteinte rénale. La clearance de la créatinine endogène fournit chez le sujet normal un chiffre voisin de la valeur de la clearance glomérulaire.

Quoi qu'il en soit l'augmentation de l'azote non protéique dans l'insuffisance rénale est principalement due à la rétention de l'azote de l'urée (B.U.N *) des auteurs de langue anglaise) dont la proportion augmente par rapport aux autres corps azotés retenus.

L'élimination de l'eau

Classiquement il existe dans l'insuffisance rénale chronique une polyurie que l'on explique habituellement comme la conséquence d'une diurèse osmotique permanente. Dans les néphropathies interstitielles et les polykystoses rénales cette diurèse est souvent conservée pendant longtemps - une oligurie terminale se voit par contre fréquemment dans les glomérulonéphrites.

On observe le plus souvent au stade ultime une surcharge hydrique, mais parfois une déshydratation. L'équilibre hydrique est étroitement lié à la balance du sodium ; la natrémie joue un rôle important dans la répartition de l'eau entre les secteurs intra- et extracellulaire. Il existe souvent une dissociation entre la natrémie et le capital sodé car la première peut être basse alors que le capital est augmenté ; c'est le cas lorsqu'il existe une surcharge hydrique relativement plus importante que la surcharge sodée. D'autres formes de déséquilibre hydro-sodé peuvent être rencontrées dans l'urémie terminale telle la déplétion sodée induite par le régime sans sel ou les diurétiques.

La composition électrolytique se trouve profondément remaniée dans l'insuffisance rénale chronique. Le tableau n°II indique la composition électrolytique normale du plasma et les variations habituellement observées dans l'insuffisance rénale chronique.

(*) Blood urea nitrogen : environ la moitié du dosage de l'urée, exactement $\frac{7}{15}$.

TABLEAU II

Cations	Taux normal (mEq/L)	Variation dans l'insuffisance rénale
Sodium (Na^+)	139 ± 4	variable (parfois très abaissé)
Potassium (K^+)	4.5 ± 0.5	normal ou augmenté dangereux > 6,5 mEq/L rarement abaissé : vomissements, diarrhée
Calcium (Ca^{++})	5 ± 0,25 (100 ± 5 mg)	abaissé, peut secondairement s'élever du fait d'une hyperparathyroïdie
Magnésium (Mg^{++})	1,5 ± 0,5	augmenté
Anions		
Chlore (Cl^-)	103 ± 2	variable d'un cas à l'autre
Bicarbonate (CO_3H^-)	27 ± 2	abaissé : acidose métabolique
Phosphates (PO_4H^{--} et $PO_4H_2^-$)	2 ± 0,5 (35 ± 5 mg)	augmenté
Acides organiques (et sulfates)	2 ± 1	augmenté
Protéines	16 ± 1	normal ou abaissé

Electrolytes plasmatiques : composition normale et modifications habituelles dans l'insuffisance rénale chronique

Certaines de ces modifications ont une conséquence pathologique immédiate ainsi la kaliémie - lorsqu'elle dépasse 7 mEq/L ou l'acidose lorsque le taux de bicarbonates plasmatiques s'abaisse au-dessous de 10 mEq/L. D'autres anomalies - telle que l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie, d'ailleurs probablement liées entre elles, ont une traduction pathologique clinique insidieuse.

1.4 Retentissement clinique de l'urémie chronique

L'anémie (16) est pratiquement constante et souvent intense. Elle est normochrome. La demie-vie des hématies est diminuée ; il existe une érythropoïèse insuffisante définissant une hypo activité médullaire relative car non adaptée au degré de la destruction globulaire. Cette hypo activité serait, au moins en partie, en rapport avec une diminution de sécrétion d'érythropoïétine par les reins malades. Un effet "toxique" est souvent invoqué : il serait responsable à la fois de l'exagération de l'hémolyse - par action sur l'hématie et/ou son environnement - et d'une inhibation médullaire. Le fait que l'hémodialyse chronique ne corrige l'anémie que partiellement est en faveur de l'intervention de ces deux mécanismes.

Les troubles de l'hémostase (25) comportent une altération des fonctions plaquettaires objectivée par une inhibition de l'agrégation et de l'activation du facteur III plaquettaire ; le temps de saignement est allongé.

D'autres facteurs de la coagulation peuvent être perturbés mais ceci est très variable d'un malade à l'autre.

Troubles digestifs

Manque d'appétit, nausées et vomissements sont fréquents. Stomatite et parotidite peuvent éventuellement compliquer le tableau de l'urémie majeure non traitée.

Gastrite urémique et même ulcère d'estomac ne sont pas rares, peut être en rapport avec un hyperparathyroïdisme.

Manifestations cardio-vasculaires

L'hypertension artérielle, fréquente dans l'évolution ultime d'une maladie rénale, peut avoir des conséquences graves : lésions du fond de l'oeil, accident vasculaire cérébral, retentissement cardiaque traduit par une hypertrophie ventriculaire gauche avec ou sans insuffisance ventriculaire. Indé-

pendamment de cela peut exister une péricardite - le plus souvent sèche avec frottement intense, mais parfois avec épanchement. Il n'est pas toujours aisé de distinguer le gros coeur d'une hypertrophie ventriculaire gauche d'une péricardite, complication redoutable de l'urémie avancée dont on ignore encore le mécanisme.

Atteinte osseuse (27)

L'hyperparathyroïdisme secondaire est à des degrés variables un phénomène constant dans l'insuffisance rénale chronique. L'importance de l'hyperphosphorémie et de l'hypocalcémie qui l'accompagne est depuis des années l'objet de controverses. Quelle qu'en soit l'issue, les faits sont les suivants : le bilan calcique est négatif dans l'insuffisance rénale chronique par augmentation des pertes fécales : l'hypocalcémie est la règle. Le taux de parathormone (PTH) est élevé sans aucune exception.

Ces deux anomalies constituent les éléments principaux de l'ostéodystrophie rénale, terme qui recouvre un mélange d'ostéite fibreuse et d'ostéomalacie. A un degré moindre des lésions d'ostéoporose et d'ostéosclérose peuvent y être associées. La calcémie tend à s'élever à la longue sous l'effet du P.T.H au détriment du calcium osseux. On peut concevoir que les désordres seront d'autant plus grands que l'évolution a été plus longue. Cette ostéopathie est souvent douloureuse et peut rendre le malade impotent. Des fractures quasi spontanées peuvent survenir. Des dépôts de sels de calcium en dehors de l'os (para-articulaire, vasculaire etc..) ne se voient que lorsqu'il existe une hyperphosphorémie très prolongée. Le prurit semble également sous la dépendance de l'hyperphosphorémie.

Complications neurologiques

Un ralentissement des ondes d'activités à l'électroencéphalogramme peut être constaté. Ce phénomène a pris tout récemment un intérêt nouveau en étant proposé comme critère d'efficacité d'hémodialyse.

Très importante est la prévention d'une autre complication neurologique : la polynévrite urémique (26). Cette neuropathie périphérique - concernant aussi bien les nerfs sensitifs que moteurs - débute aux extrémités distales des membres inférieurs ; des paresthésies parfois douloureuses (sensation de brûlures des plantes des pieds) et une perte précoce de la sensibilité profonde (diminution de la perception des vibrations) sont longtemps les seuls signes cliniques. Puis peuvent disparaître les réflexes ostéo-tendineux, et la force musculaire diminue - sont frappés électivement le muscle pédieux et les

extenseurs du pied, avec gêne de la marche (steppage). Une atrophie musculaire avec hypotonie s'étendra progressivement. A l'extrême limite se réalise le tableau d'une paraplégie complète.

L'examen électrique permet de déceler les anomalies plus précocement : augmentation des chronaxies, altération et appauvrissement du tracé de contraction volontaire et surtout diminution de la vitesse de conduction nerveuse.

La valeur de la vitesse de conduction nerveuse (VCN) mesurée sur le nerf sciatique poplité externe (SPE) pour les fibres destinées au muscle pédieux est un élément indispensable de la surveillance d'une urémie chronique lentement évolutive.

Dès que cette mesure s'abaisse au-dessous de 40 m/sec (minimum de la normale) l'heure est venue de remplacer la fonction rénale défaillante par un traitement de suppléance capable d'arrêter l'évolution de cette neuropathie et même de la faire régresser. Lorsque des signes cliniques nets s'installent l'électromyogramme montrera une atteinte déjà sévère ; la vitesse de conduction nerveuse n'est souvent déjà plus mesurable sur le S.P.E. quand des troubles de la marche apparaissent. A ce stade les lésions ne seront plus complètement réversibles, toutefois une récupération clinique remarquable peut être constatée chez le malade correctement traité.

1.5 La toxicité urémique (6, 14)

Il serait logique de considérer les perturbations biochimiques dans l'insuffisance rénale comme responsables des manifestations cliniques. Si pour certains troubles la relation de cause à effet paraît à peu près clairement établie - par exemple goutte secondaire consécutive à l'élévation du taux de l'acide urique - le mécanisme exact d'autres complications de l'urémie chronique reste obscur.

Il semble aujourd'hui que nous ne pouvons attribuer aucune toxicité propre à l'urée si élevé que puisse être son taux. De même la créatinine paraît cliniquement inerte par elle-même. Si bien que l'on a été conduit à chercher l'origine de la "toxicité urémique" dans d'autres composés azotés. Près de cent substances (46) ont été tour à tour incriminées, notamment certaines guanidines (en particulier l'acide guanidino-succinique : le G.S.A.) (13, 34) dont la production pourrait inhiber des systèmes enzymatiques, mais leur rôle pathogène n'est pas encore bien défini.

L'amélioration des malades traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale chronique démontre que les toxines urémiques sont des substances dialysables.

L'expérience de plusieurs années a établi le rapport qui existe entre la "bonne" dialyse et l'absence de polynévrite et chacun a dû constater chez un ou plusieurs de ses malades la régression d'une neuropathie déjà évolutive sous l'effet d'un traitement par hémodialyse intensive, alors qu'il n'existe cependant aucune corrélation entre le taux d'urée sanguine et la vitesse de conduction nerveuse.

Ces faits ont fait réfléchir sur le rôle pathogénique d'autres molécules que celles habituellement dosées dans le sang de ces malades et ont inspiré à SCRIBNER & coll. la théorie "des moyennes molécules" : les solutés responsables de la polynévrite urémique ont un poids moléculaire relativement élevé - ils ont en dialyse, de par leur dimension moléculaire plus grande, un comportement différent de celui des petites molécules, nous y reviendrons plus loin.

1.6 Le traitement de l'insuffisance rénale chronique

Tant que la fonction rénale résiduelle est compatible avec un état de santé convenable (clearance de la créatinine supérieur à 5 ml/min) le traitement doit obligatoirement être conservateur.

Par le régime on peut espérer contrôler l'apport protidique et la quantité d'eau et de sel absorbée par jour. La restriction protidique ne doit pas être trop sévère - l'alimentation doit apporter au moins 0,5 g de protides par jour et par kg de poids corporel pour un adulte.

Le bilan hydro-sodé sera surveillé rigoureusement ; l'emploi de diurétiques peut dans certains cas être utile. D'autres médicaments aident à contrôler la composition électrolytique du plasma : ainsi une hyperkaliémie peut être réduite par la prise orale de résines échangeuses de cations ; on s'efforcera de maintenir une phosphorémie normale grâce à la prescription d'hydroxyde d'aluminium ($Al(OH)_3$). Des doses importantes de calcium peuvent être données à condition que la phosphorémie soit contrôlée.

Mais quand les fonctions rénales sont réduites à moins de 5 % de la normale, (le malade alors le plus souvent n'est plus

capable de mener une vie normale) il faut envisager un traitement substitutif : transplantation rénale ou épuration extra-rénale.

L'homotransplantation rénale (20) peut être réalisée soit avec le rein d'un donneur vivant volontaire, soit avec le rein prélevé sur un malade en coma dépassé ou décédé. L'étude de l'histocompatibilité (détermination des antigènes leucocytaires HL-A et culture mixte des lymphocytes) a permis la sélection immunologique du donneur. Mais en dehors du cas des jumeaux univitellins la compatibilité entre les tissus du donneur et du receveur ne sera pas parfaite et un traitement immunodépresseur du receveur (chimiothérapie et sérum antilymphocytaire) est nécessaire pour augmenter sa tolérance au greffon. Malheureusement les effets secondaires de l'immunosuppression (surtout la diminution de la défense contre des infections intercurrentes) et les risques d'une corticothérapie à hautes doses (traitement de "crise aiguë de rejet") obligent parfois à arrêter ces drogues et donc à sacrifier le greffon.

Des progrès ont été faits quant à la conservation d'organes prélevés sur cadavre mais on n'est pas encore en mesure de constituer une "banque de reins" et il n'y a pas assez de greffons disponibles pour pouvoir répondre à toutes les demandes : la liste d'attente de malades candidats à une transplantation rénale s'allonge d'année en année. Comme solution provisoire ou définitive, une alternative existe, l'épuration extra-rénale ou dialyse. Elle s'adresse donc à deux catégories distinctes de malades : malades en attente d'une transplantation avec rein de cadavre, et malades pour lesquels une éventuelle transplantation rénale comporterait un trop gros risque (âge > 50 ans, cardiopathie, diabète, etc...).

Il est évident que la dialyse est un complément indispensable à la transplantation rénale car elle permet de traiter auparavant le receveur pour qu'il puisse supporter l'intervention, de l'épurer au besoin pendant la période post-opératoire et en fin d'assurer sa survie en cas d'échec de la greffe.

L'épuration extra-rénale est le traitement du sang par dialyse, soit à travers une membrane naturelle (dialyse péritonéale), soit à travers une membrane artificielle (hémodialyse).

La dialyse péritonéale chronique (7, 45)

Si la dialyse péritonéale est envisagée comme un traitement au long cours de l'insuffisance rénale arrivée au stade ultime, plusieurs aspects techniques doivent être considérés :

- l'abord de la cavité péritonéale peut être réalisé par deux procédés différents : ponctions itératives avec des stylets très fins ou mise en place chirurgicale d'un cathéter permanent en silicone

- la durée totale de dialyse par semaine doit être longue (36 à 48 heures) ; la fréquence des séances trois fois par semaine de préférence, dépendra en fait de la facilité de l'abord péritonéal.

- un débit du liquide de dialyse élevé, c'est-à-dire des cycles courts (un cycle comporte la rentrée du liquide dans la cavité péritonéale, le temps qu'il y séjourne et l'évacuation) nécessite une installation automatique. L'avantage d'un matériel perfectionné est non seulement de permettre des débits aussi élevés que 4 ou même 6 L/heure mais aussi d'offrir un circuit entièrement clos - donc réduisant les risques de contamination au strict minimum.

Mais aussi perfectionnés que puissent être la technique et le matériel utilisé, la dialyse péritonéale est pénible à supporter par sa longue durée. Aussi ce traitement restera réservé aux malades pour lesquels l'hémodialyse se révèle temporairement impossible (impossibilité d'abord vasculaire convenable), ou contre-indiquée à cause de risques cardiaques ou hémorragiques. La dialyse péritonéale rend des grands services dans les départements de néphrologie pédiatrique ; pour le traitement des urémiques adultes elle cèdera la première place à l'hémodialyse chronique.

L'hémodialyse périodique est en effet le traitement de choix pour l'urémie chronique à l'heure actuelle. Elle consiste en l'épuration du sang du malade à intervalles réguliers - à travers une membrane artificielle. Le malade vient ainsi se faire épurer 2 ou 3 fois par semaine - les séances durent 8 à 12 heures.

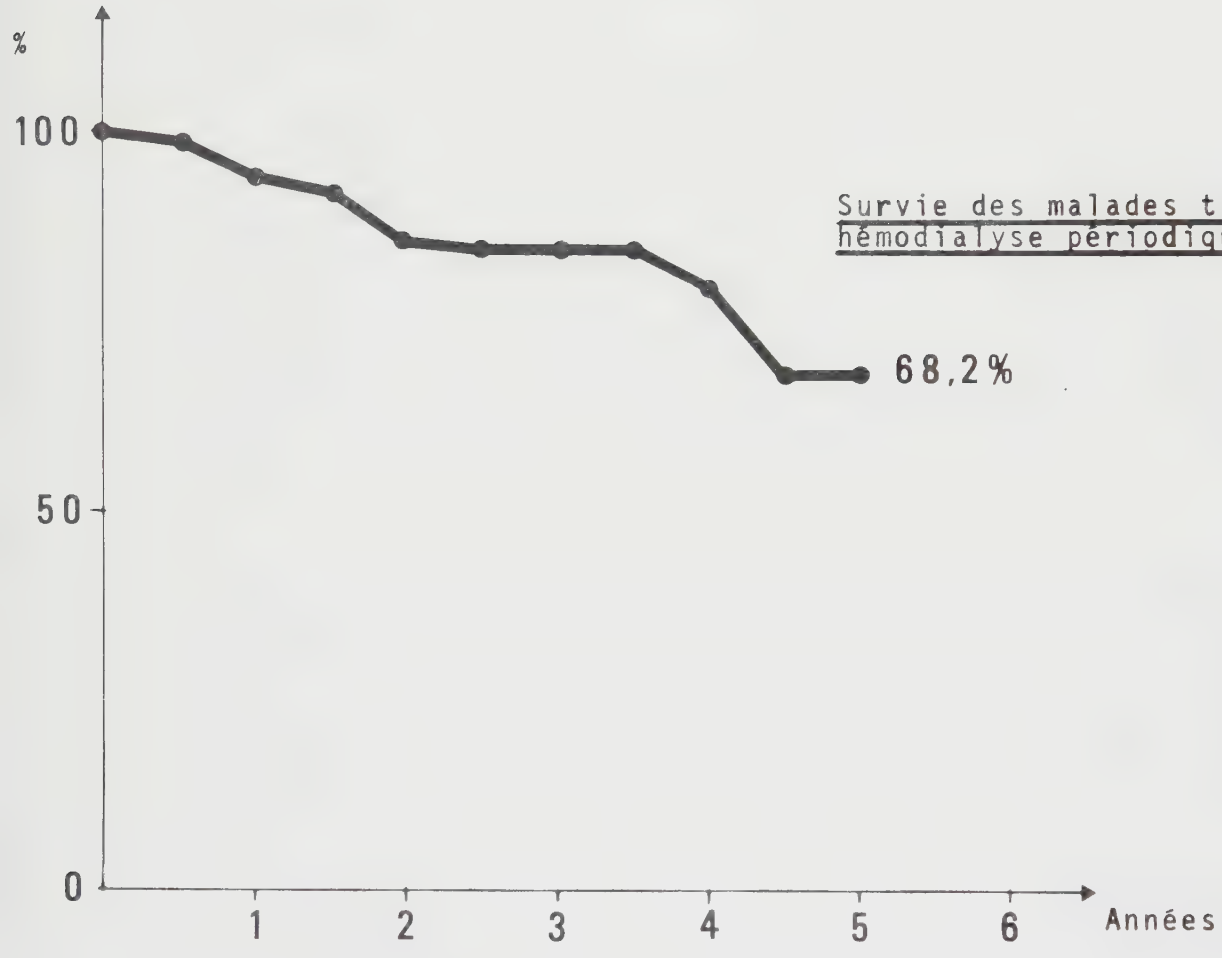
Les différents hémodialyseurs sont construits sur le même principe ; la partie extra corporelle d'un circuit sanguin artificiel est séparée par une membrane semi perméable d'un circuit de bain de dialyse (ou dialysat).

Le circuit sanguin - plus ou moins défini par la structure de soutien - peut être plane (dialyseurs à plaques), spiralé (bobines) ou multicapillaire (fibres creuses). Sa connection avec le circuit sanguin intra corporel peut être obtenu soit grâce à un dispositif extériorisé (24) (canules artérielle et veineuse permanentes ou "shunt de Scribner"), soit par des ponctions transcutanées des veines dont le diamètre et la pression interne ont été augmentés artificiellement par la création

chirurgicale d'une fistule artério-veineuse interne de Cimino et Brescia. Les membranes utilisées jusqu'ici sont constituées de cellulose ou de cellulose régénérée (Cuprophan). Le bain de dialyse peut circuler par passage unique ou être recirculé. Sa composition est voisine de la composition électrolytique du plasma. Compte tenu des grandes quantités de bain utilisées pendant les séances d'hémodialyse (dans les techniques standard de l'ordre de 300 L par malade et par séance) des installations spéciales doivent être prévues pour ce bain : grandes cuves ou générateurs de bain de dialyse, dits machines proportionnantes, cuves et générateurs sont associés aujourd'hui à un "monitoring" et des dispositifs de sécurité qui lorsqu'ils sont séparés portent le nom de "consoles".

Les résultats de ce traitement peuvent être représentés par la survie des malades ou par le taux de réhabilitation. La figure n°1 montre la survie cumulative des malades traités à Necker entre le 1.7.66 et 1.7.71 que nous avons calculée selon la méthode actuarielle.

-:-



Survie des malades traités par hémodialyse périodique.

Figure n° 1

2. L'HEMODIALYSE *

-:-

2.1 L'historique

Bien que le principe du rein artificiel soit déjà établi par ABEL, ROWNTREE et TURNER en 1913 - la membrane de dialyse était en collodion de nitrocellulose, le circuit sanguin rendu incoagulable par l'hirudine - l'idée de son application thérapeutique se réalisera que trente ans plus tard. C'est en effet en 1943 qu'est construit par un médecin hollandais Willem KOLFF (31) le premier rein artificiel pour être utilisé dans le traitement des malades urémiques. La membrane est en cellophane (commercialisée en 1935) et l'anticoagulant utilisé est l'héparine (purifiée depuis 1933). Dix années seront nécessaires pour convaincre les médecins du monde entier de l'utilité de cette technique dans l'insuffisance rénale aiguë.

L'application du "rein artificiel" à l'urémie chronique paraissait inconcevable : le principal obstacle était l'impossibilité de répéter indéfiniment les dénudations et ligatures vasculaires. Les canules vasculaires de cette époque - en verre initialement, puis en matière plastique (polyvinyle ou polyéthylène) n'avaient qu'une courte durée fonctionnelle : thrombose et/ou infection obligeaient à leur ablation au bout de quelques jours ou quelques semaines au mieux.

C'est à BELDING SCRIBNER que nous devons une solution à ce problème : en 1960 il propose, à l'occasion du 1er congrès international de Néphrologie à Evian, l'hémodialyse comme traitement à long terme de l'insuffisance rénale chronique parvenu au stade terminal.

(*) Terme impropre mais consacré par l'usage, en fait le sang est le "dialysé" et n'est pas ce qui dialyse.

L'abord vasculaire permanent est assuré par un court-circuit antério-veineux en Téflon. Deux années après il publie les résultats : 2 années de survie sur les quatre premiers malades (24).

2.2 L'hémodialyse : phénomènes de transfert à travers les membranes semi perméables

2.2.1 Définition d'une membrane semi perméable

Une membrane semi perméable est faite d'un film mince (en moyenne 20 microns d'épaisseur) constitué en général par un polymère ou copolymère synthétique ou artificiel. Le terme semi perméable définit le fait que la membrane peut être traversée par certaines espèces moléculaires et non par d'autres, ce qui revient à dire qu'en phase liquide la membrane est obligatoirement perméable au solvant et en plus à certaines molécules dissoutes dans ce solvant.

La différenciation entre ces molécules dissoutes peut se faire soit en fonction de la dimension moléculaire (en général liée au poids moléculaire), soit selon la nature chimique (solubilité plus ou moins grande dans la membrane) soit enfin selon la charge électrique.

Il existe ainsi des membranes dites anioniques ou des membranes dites cationiques. On peut donc dire que toute membrane semi perméable comporte une certaine permaélectivité.

2.2.2 Définition d'une solution

Une solution est composée d'un solvant - et dans le cas qui nous intéresse le solvant est toujours l'eau et d'espèces dissoutes : le ou les solutés.

Les solutés sont des cristalloïdes (comme la glucose par exemple), des sels minéraux, ionisés ou non (chlorure de sodium, citrate de calcium par exemple) ou des colloïdes (par ex. l'albumine) ; ces derniers donnent des solutions colloïdales à distinguer des solutions vraies.

En général seules les molécules dissoutes en solution vraie traversent les membranes semi perméables. Il faut noter que les espèces gazeuses (O_2 et CO_2 par exemple) peuvent exister en solution ; ce sont des solutés ordinaires et ils se comportent comme tels. Dans les définitions qui vont suivre nous prendrons comme exemple une solution simple dont le sol-

vant est l'eau avec un seul soluté : le glucose et une membrane imperméable au gbucose (par exemple l'acétate de cellulose non désacétylée).

2.2.3 Osmose et osmose inverse

La membrane semi perméable sépare deux compartiments : l'un contenant la solution de glucose, l'autre de l'eau pure. Cette eau va traverser la membrane pour diminuer la concentration de la solution. L'osmose peut donc être définie comme le passage de solvant seul. Le passage de ce solvant se fait sous l'influence d'une pression dite pression osmotique. Cette pression osmotique est proportionnelle à la concentration du soluté et s'exprime en osmoles. La pression osmotique s'exerce dans le sens solvant - solution ou plus généralement du moins concentré au plus concentré.

En somme l'osmose est le résultat de la pression osmotique et non sa cause. La pression osmotique ne se différencie en rien d'une pression hydrostatique.

Dans le modèle d'un osmomètre simple le compartiment contenant la solution ne permet l'expansion du volume que par une seule issue : un tube vertical ; l'augmentation du volume par le passage du solvant se traduit par une ascension du liquide dans le tube jusqu'à ce que la pression hydrostatique ainsi créée s'oppose au transfert du solvant à travers la membrane et arrête le phénomène d'osmose. Une pression osmotique peut ainsi être exprimée en cm d'eau (ou mm de Hg).

Bien entendu si aucune contrepression ne se développe le transfert de solvant continue indéfiniment mais avec un débit de plus en plus faible , la pression osmotique tend vers zéro (décroissance exponentielle en fonction du temps): le transfert tend à faire disparaître le déséquilibre qui lui donne naissance.

Osmose inverse

Si l'on exerce une pression hydrostatique de sens opposé à la pression osmotique et supérieure à celle-ci en valeur absolue, il y aura passage de solvant à travers la membrane, de la solution la plus concentrée vers la moins concentrée.

Le débit de cette osmose inverse est d'autant plus grand que la différence de pression est plus élevée. Des techniques basées sur ce phénomène permettent d'obtenir un solvant débar-

rassé de ses solutés ; elles trouvent leur application au dessalage de l'eau de mer ou au traitement de l'eau de ville, en particulier pour la préparation de liquide de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse).

2.2.4 Dialyse

Reprenons l'exemple d'une solution de glucose mais avec une membrane non seulement perméable au solvant mais aussi au soluté (glucose et autres espèces de dimensions moléculaires de même ordre). On remplit le compartiment opposé avec une solution différente (d'urée par exemple) mais de même molarité : il n'y a donc pas de différence de pression osmotique ni hydrostatique de part et d'autre de la membrane; le solvant n'aura donc aucune tendance à traverser la membrane, ou plus exactement il passe autant de molécules d'eau dans un sens que dans l'autre à chaque instant.

En revanche l'urée et le glucose traversent la membrane dans des sens différents de manière à tendre vers l'égalité de concentration des deux solutés dans les deux compartiments. Ce phénomène est connu sous le nom de dialyse. En fait les deux solutés traversent la membrane avec des vitesses inégales. De cette différence résulte un gradient de pression osmotique responsable d'un appel de solvant vers le compartiment contenant le soluté qui dialyse le plus lentement. Ce phénomène accessoire fait toute la différence entre la dialyse et le simple mélange de deux solutions. Autrement dit le phénomène de dialyse ne reste pas pur : dès que la membrane offre une certaine perm-sélectivité quant aux solutés présents la dialyse s'accompagne d'un phénomène d'osmose.

Il faut bien noter que les solutions choisies comme exemples ne sont pas déterminées ni en volume, ni en différence de concentration locale. En fait dès qu'il y a transfert de solvant ou de soluté à travers la membrane, des différences de concentration locale apparaissent ; différences qui limitent la vitesse du phénomène qui leur donne naissance. Ces différences de concentration absolument inévitables sont connues sous le nom de couches limites ; elles apparaissent en osmose et en osmose inverse sur une des deux faces de la membrane, en dialyse sur les deux faces. On cherche à les supprimer en agitant les solutions ou - ce qui est beaucoup plus efficace - en balayant la ou les faces de la membrane au moyen d'une circulation parallèle à la membrane. L'efficacité de ce balayage est d'autant plus grande que la vitesse moyenne du liquide est plus élevée d'une part et que cette vitesse s'exerce plus près de la membrane d'autre part - c'est-à-dire que l'épaisseur du film liquidien est plus faible.

2.3 Application de ces phénomènes à l'hémodialyse

2.3.1 Dialyse et osmose en continu

Il ne suffit pas de détruire les couches limites pour augmenter la cinétique des transferts, il faut encore remplacer les solutés (et le solvant) transférés faute de quoi le phénomène de transfert s'arrête à terme. Aussi renouvelle-t-on pour exploiter l'osmose directe la solution pour éviter sa trop rapide dilution par le solvant transféré - pour l'utilisation du phénomène d'osmose inverse on renouvelle également la solution car sans cela la pression osmotique de la solution de plus en plus concentrée augmenterait jusqu'à égaler la pression hydrostatique. Ceci représente par rapport au compartiment le même problème que le balayage des couches limites sur les faces membranaires. Il en résulte que le circuit d'osmose inverse - ayant une entrée et une sortie - est traversé par un flux bien supérieur au débit de l'osmose inverse, qui lui-même est égal à la différence de débit entre l'entrée et la sortie.

Pour que la dialyse se poursuive il faut renouveler les deux solutions : la dialyse continue comporte un balayage des deux compartiments : l'appareil doit donc omporter deux entrées et deux sorties.

2.3.2 Solutions complexes

Dans les exemples donnés ci-dessus nous nous sommes limités volontairement à des solutions simples ne contenant qu'un seul soluté. Les mêmes phénomènes se produisent évidemment avec des solutions complexes comprenant différents solutés en différentes concentrations.

Certains solutés peuvent y être sous forme d'ions, obéissant aux lois d'équivalence, d'autres sous forme de cristalloïdes, d'autres encore sous forme colloïdale ; la solution peut contenir en outre des particules liquides ou solides en suspension. Le type même d'une telle solution est le sang contenant des électrolytes, de l'urée, du glucose, des protides et des éléments figurés pour ne citer que quelques uns de ses composants. Quelle que soit la membrane utilisée certains des solutés ne peuvent la traverser. Ceux-ci sont responsables d'une pression osmotique permanente.

Une pression hydrostatique de sens opposé et plus grande en valeur absolue provoque une ultrafiltration, phénomène comparable à l'osmose inverse. De l'ultrafiltration résulte la séparation des protéines plasmatiques de la partie ne contenant que les sels minéraux et les cristalloïdes qui avec l'eau forment l'ultrafiltrat.

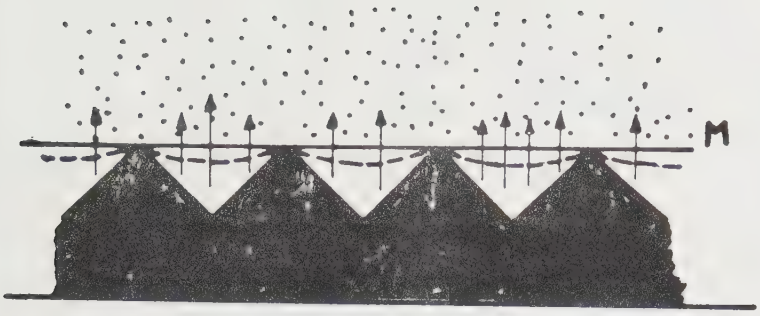
La composition exacte de l'ultrafiltrat dépend de la perméabilité hydrodynamique de la membrane et de sa zone de coupure, définie comme le plus petit poids moléculaire pour lequel la membrane présente un taux de rejet de 95 à 99 %. Pour les solutés de poids moléculaire nettement inférieur à celui correspondant à la zone de coupure, aucune différence significative de concentration n'apparaît entre les différents solutés ultrafiltrés contrainement à ce qui se passe entre différents solutés dialysés. Ceci s'explique par le fait que les pressions nécessaires pour obtenir un débit d'ultrafiltration important effacent les petites différences de perméabilité existantes pour les solutés de petite taille. Dans le cas particulier de l'ultrafiltration du plasma les solutés retenus étant les protéines, il est nécessaire de vaincre d'abord la pression osmotique due à celles-ci (pression oncotique).

Cette pression osmotique partielle ou pression oncotique est de 30 à 35 mm Hg. Ainsi pour obtenir un débit d'ultrafiltration il faut exercer une pression d'au moins 35 mm Hg à laquelle s'ajouterait la pression nécessaire à vaincre la pression osmotique éventuelle développée, par exemple, par l'urée.

2.3.3 Application pratique

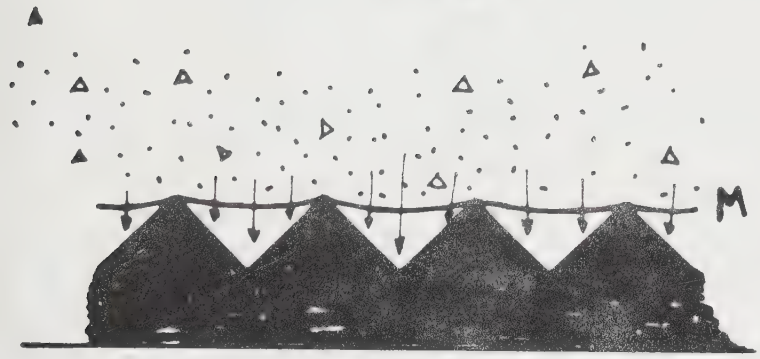
Les exemples choisis pour mieux séparer les phénomènes osmose, dialyse et ultrafiltration (figure 2) constituent une simplification didactique. En réalité - et tout particulièrement dans le rein artificiel tous ces phénomènes sont étroitement mêlés : par exemple une différence de pression osmotique peut être provoquée même par des molécules traversant la membrane, lorsque leur vitesse de passage est inférieure à celle du solvant : c'est le cas de l'urée dont la forte concentration plasmatique en début de séance oblige à compenser la pression osmotique qu'elle engendre pour éviter le passage d'eau - par osmose directe - du dialysat vers le malade. Le transfert d'eau le plus important se fait par ultrafiltration - La perte d'eau au cours d'une dialyse est la résultante de ces deux phénomènes.

Figure 2



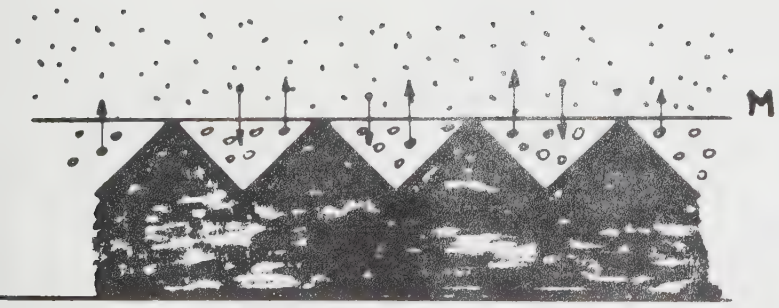
Osmose

le solvant vient diluer la solution
(—— situation de la membrane au départ du mouvement d'osmose et ----- après qu'une pression hydrostatique soit appliquée)



Ultrafiltration

Solvant + soluté traversent la membrane M - sont retenues les protéines Δ
P.H: pression hydrostatique



Dialyse

Passage de solutés

Schéma des phénomènes de transfert à travers une membrane semi perméable M.
(le solvant n'est pas représenté)

3. LE REIN ARTIFICIEL

-:-

3.1 Eléments physiques déterminant la configuration de l'hémodialyseur (4, 5)

3.1.1 La perte de charge (loi de Poiseuille)

Etant donné les conditions d'écoulement du sang à l'intérieur d'un hémodialyseur (nombre de Reynolds faible) cet écoulement s'effectue en régime laminaire.

L'écoulement à travers de l'hémodialyseur entre deux surfaces parallèles, la loi de Poiseuille

$\Delta p = \frac{32\ \mu\ LV}{d^2}$ donnant la perte de charge dans un tube en régime laminaire n'est pas applicable telle quelle. En fait il s'agit d'un écoulement de Couette dont l'expression de la perte de charge est :

$$\Delta p = \frac{12\ \mu\ LV}{e^2} \qquad (1)$$

où
- Δp est la perte de charge exprimée en m Pa
- μ le coefficient de viscosité dynamique en centipoises
- L la longueur du circuit en mm
- V la vitesse moyenne débitante de l'écoulement en mm/s
- e l'épaisseur de l'écoulement en mm.

Nous pouvons remplacer V par $\frac{Q}{e\ell}$ où Q est le débit en mm3/s et ℓ la largeur du circuit, l'expression (1) devient alors :

$$\Delta p = \frac{12\ \mu\ L\ Q}{e^3\ \ell} \qquad (2)$$

La perte de charge est donc proportionnelle à la longueur de l'écoulement et inversement proportionnelle à sa largeur.

En appelant S la surface d'échange, dite surface de dialyse et en posant $\ell \times L = \frac{S}{2}$, l'expression (2) peut être écrite de la façon suivante :

$$\Delta p = \frac{24 \mu L^2 Q}{e^3 S} \qquad (3)$$

cela revient à dire que la perte de charge d'un hémodialyseur est proportionnelle au carré de la longueur de l'écoulement ce qui implique qu'à surface de dialyse égale les hémodialyseurs en bobine ont une perte de charge élevée par rapport aux modèles en plaques.

De même il est facile de montrer que pour réduire la perte de charge d'un écoulement long tout en maintenant la même surface il faut augmenter l'épaisseur et, par conséquent le volume, car la résistance à l'écoulement

$\frac{\Delta P}{Q} = \frac{24 \mu L^2}{e^3 S}$ est inversement proportionnelle au cube de l'épaisseur. Toutefois, comme nous le verrons plus loin, cette augmentation ne peut dépasser certaines limites.

3.1.2 Les résistances au transfert de masse (2, 19) (loi de Fick ; équation de transfert de masse)

Le transport moléculaire par diffusion est régi par la loi de Fick qui peut être définie de la façon suivante : la quantité de substance diffusant par unité de temps dans un liquide est proportionnelle à la surface de diffusion et au gradient de concentration de la substance dans la direction inverse de la diffusion :

$$\frac{dN}{dt} = - DA \frac{dc}{dz} \qquad (4)$$

N le nombre de moles transférés
D le coefficient de diffusion de la substance dans le liquide
A la surface
C la concentration
t temps
Z distance mesurée dans la direction de diffusion

Cette loi proposée par FICK en 1855 par analogie avec les échangeurs de chaleur peut être également appliquée à la diffusion à travers les membranes semi perméables. Son intégration dans le cas d'un écoulement continu de sang et de bain de dialyse dans deux compartiments séparés par la membrane M donne la formule (5)

$$N = Ko\ A\ \overline{\Delta C} \qquad (5)$$

où N est le transfert de masse en g/mn
Ko le coefficient global de transfert en cm/mn
A la surface membranaire en cm2
$\overline{\Delta C}$ la moyenne logarithmique des gradients de concentration entre l'entrée et la sortie

$$\overline{\Delta C} = \frac{\Delta C_1 - \Delta C_2}{\ell_n\ \Delta C_1 / \Delta C_2}$$

où ΔC_1 et ΔC_2 sont les différences de concentration dans le sang et le bain à l'entrée et la sortie respectivement. (voir figure 3).

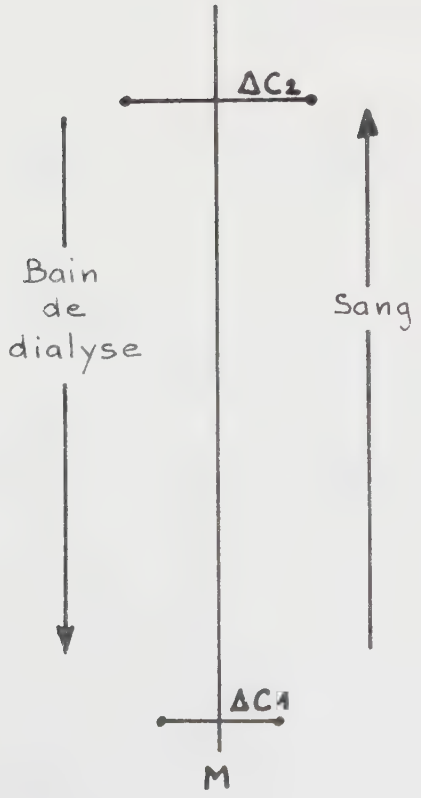


Figure 3

L'équation (5) peut également être écrite sous la forme :

$$N = \frac{1}{Ro} \cdot A \quad \overline{\Delta C} \qquad (7)$$

où Ro est égal à la résistance globale au transfert exprimée en mn/cm avec $Ro = \frac{1}{Ko}$

Cette résistance totale est la somme de trois résistances : celle du sang (R_s), celle du dialysat (R_d) et celle de la membrane (R_m) :

$$Ro = R_s + R_d + R_m \qquad (8)$$

Les résistances R_s et R_d proviennent de l'existence d'un film laminaire de très faible épaisseur localisé près des faces de la membrane. L'épaisseur de ce film varie avec la vitesse moyenne du liquide, sa viscosité et les dimensions du canal. En pratique R_s et R_d dépendent donc du débit de sang et du dialysat et de la géométrie des circuits c'est-à-dire des structures de soutien de la membrane ; R_m dépend essentiellement de la structure de la membrane et de son épaisseur ; elle croît avec le poids moléculaire de la substance qui dialyse (figure 9).

Le transfert de solutés dans un hémodialyseur peut être mesuré de façon suivante :

$$N = \underbrace{Q_s e \; C_s e - Q_s s \cdot C_s s}_{\text{(dans le compartiment sang)}} \qquad (9)$$

(*)

ou :

$$N = \underbrace{Q_d s \; C_d s - Q_d e \; C_d e}_{\text{(dans le compartiment bain)}} \qquad (10)$$

La différence entre $Q_s e$ et $Q_s s$, égale à la différence entre $Q_d s$ et $Q_d e$ correspond au débit de l'ultrafiltration Q_{UF} :

$$Q_s e - Q_s s = Q_d s - Q_d e = Q_{UF} \qquad (11)$$

Cette mesure permet de calculer la dialysance : D_s

$$\text{puisque} \quad N = D_s \; (C_s e - C_d e) \qquad (12)$$

(*) voir nomenclature

Si le bain de dialyse n'est pas recirculé et C_de égale à zéro la dialysance est égale à la clearance Cl et on peut écrire :

$$N = Cl \times C_se \qquad (13)$$

On voit donc que le transfert de masse varie proportionnellement avec la concentration plasmatique à l'entrée du sang dans l'appareil et décroît comme celle-ci tout au long de la séance d'hémodialyse selon une courbe exponentielle.

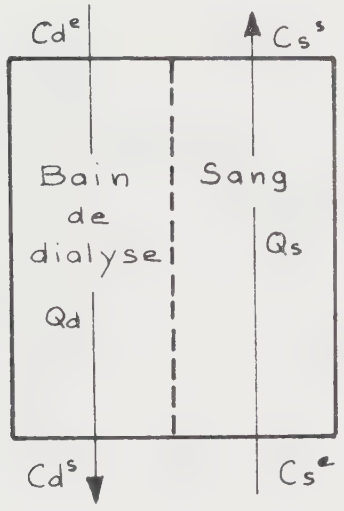


Figure 4

Si l'on considère que le débit d'ultrafiltration est négligeable par rapport aux débits du sang et de bain les formules (9) et (10) peuvent être simplifiées :

$$N = Q_s (C_se - C_ss) = Q_d (C_ds - C_de) \qquad \text{(9bis et 10bis)}$$

(figure 4)

et leur combinaison avec (13) donne l'équation suivante :

$$Cl = Q_s \left(\frac{C_se - C_ss}{C_se} \right) \qquad (14)$$

c'est-à-dire que la clearance est égale au produit du débit sanguin et du coefficient d'extraction. De la même façon on peut écrire :

$$Cl = Q_d \left(\frac{D_ds - C_de}{C_se} \right) \qquad (15)$$

ou même si $C_de = 0$

$$Cl = Qd. \frac{C_ds}{C_se} \quad \text{expression identique} \qquad (16)$$

à la formule classique de Van Slijke : $Cl = \frac{U}{P} \times V$

où U est la concentration urinaire, P le taux plasmatique de la substance dont la clearance est mesurée et V le débit urinaire.

Rappelons l'équation de transfert de masse (5)

$N = A. Ko \overline{\Delta C}$ dans laquelle nous pouvons écrire $\overline{\Delta C}$ maintenant comme suit :

$$\overline{\Delta C} = \frac{(C_{se} - C_ds) - (C_ss - C_de)}{\ell n \frac{C_se - C_ds}{C_ss - C_de}} \qquad (6bis)$$

L'élimination de C_ss et de C_ds entre les relations 5, 9 bis et 10 bis et 6 bis donne l'équation suivante :

$$N = (C_se - C_de) \frac{e^\alpha - 1}{\frac{e\alpha}{Qs} - \frac{1}{Qd}} \qquad (17)$$

avec $\alpha = \frac{A.Ko}{Qs} \left(1 - \frac{Qs}{Qd} \right)$

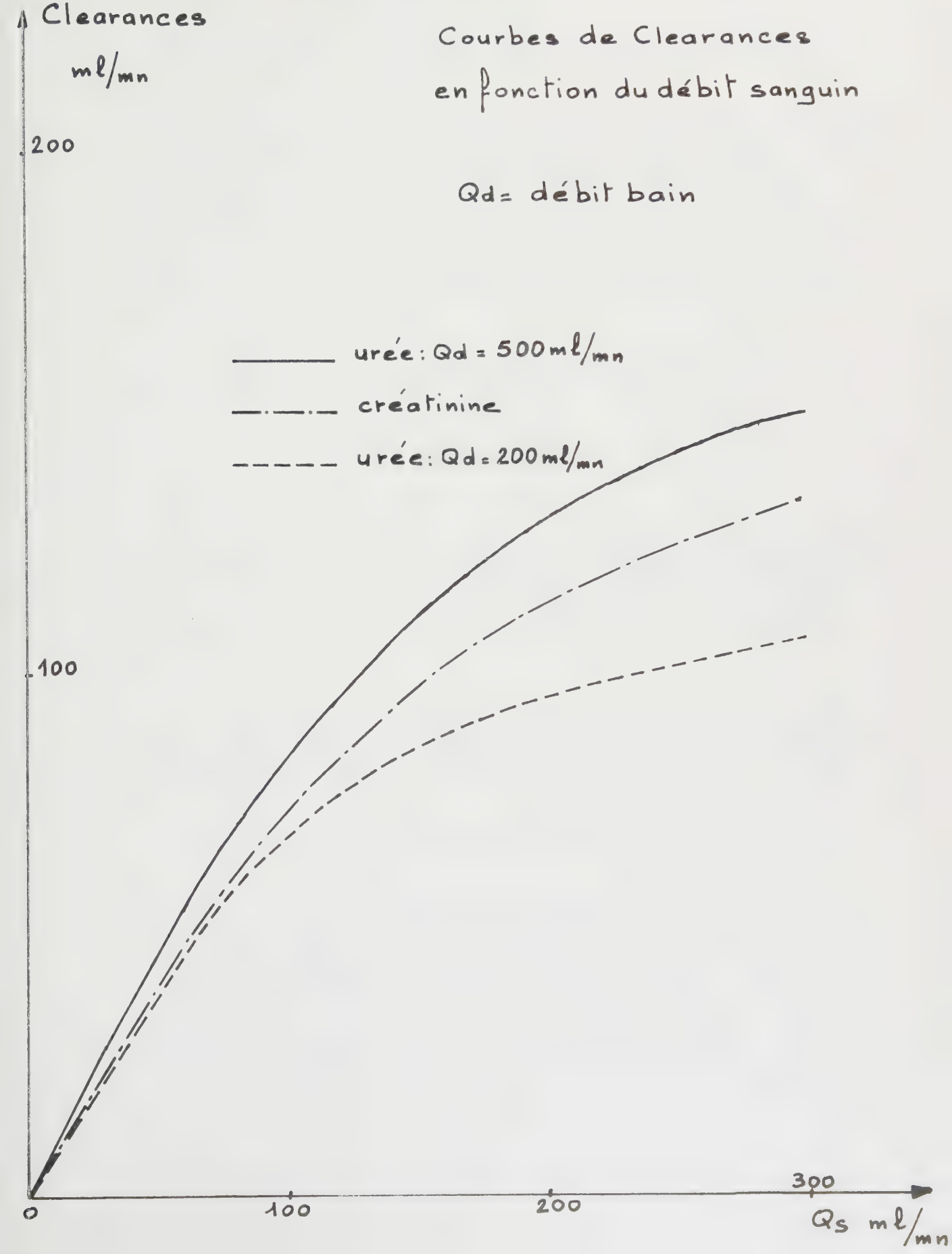
Si $C_de = 0$ (le bain n'est pas recirculé) la substitution de (13) en (17) conduit à la formule classique : (3)

(18)

$$\boxed{Cl = Qs \left(\frac{e^\alpha - 1}{e^\alpha - \frac{Qs}{Qd}} \right)} \qquad \alpha = \frac{A.Ko}{Qs} \left(1 - \frac{Qs}{Qd}\right)$$

On voit donc que la clearance dépend de façon complexe des débits de sang et de bain. La figure n°5 indique cette relation.

Figure 5 - Clearance (de l'urée et de la créatinine) du dialyseur RP5 en fonction du débit de sang Qs



3.1.3 Influence des débits

Un facteur essentiel de calcul des hémodialyseurs est représenté par :

A Ko.

A représentant la surface efficace de la membrane, en général non déterminable par le calcul ni par la mesure directe et devant être déduite des mesures de dialysances en série. Ainsi pour un Kiil standard, ayant une surface membranaire totale de 1 m2, la surface efficace est habituellement évaluée à 0.7 m2. La clearance pouvant être obtenue par deux voies : avec la formule (18) et par mesure directe (formules 14 et 15), il suffit donc de résoudre l'équation en considérant A comme l'inconnue.

Le coefficient de transfert Ko est égal à l'inverse de la somme des trois résistances :

$$Ko = \frac{1}{R_s + R_d + R_m} = \frac{1}{Ro}$$ l'unité admise

pour les résistances est la mn/cm.

Dans cette résistance Ro seule la résistance membranaire Rm est indépendante des débits de sang et de bain. En revanche elle dépend de l'épaisseur de la membrane et de sa structure physico chimique, de l'existence ou non d'une "peau" sur sa surface et du coefficient de diffusion du soluté considérée dans la membrane.

Les résistances bain et sang (respectivement Rd et Rs) sont fonction des débits et en écoulement laminaire de l'épaisseur du film du liquide. On peut les calculer avec la formule de GRAETZ qui s'écrit :

$$\frac{e}{D \times R} = \beta \left(\frac{Q}{DL} \right)^n \qquad (19)$$

où R est la résistance sang ou bain
D le coefficient de diffusion dans le sang ou le bain
Q le débit de sang ou de bain
L la longueur du film de sang ou de bain
e l'épaisseur du film de sang ou de bain

On appelle $\frac{Q}{DL} = Gz$ = le nombre de Graetz

Si $Gz \geqslant 330$ $\beta = 2,2$ $n = 0,32$

Si $15 < Gz < 330$ $\beta = 4,4$ $n = 0,2$

Si $Gz \leqslant 15$ $\beta = 7,6$ $n = 0$ -dans ce dernier cas on voit que la résistance devient indépendante du débit et de la longueur puisque

pour $n = 0$ $\frac{e}{D \times R} = \beta$. Cette situation est réalisée dans certains dialyseurs à hautes performances quant aux solutés de petite dimension moléculaire comme l'urée et la créatinine. De même pour des très faibles débits de sang ceux-ci n'influencent plus la Rs et la clearance - phénomène bien connu - est alors pratiquement proportionnelle au débit.

Turbulence et vortex

Il est habituellement admis que l'on obtient des transferts de masse plus élevés avec des écoulements turbulents (nombre de Reynolds élevé) qu'avec des écoulements laminaires. En fait on conçoit qu'une turbulence désordonnée puisse empêcher une molécule de traverser la membrane aussi bien que l'aider. Quant à la destruction des couches limites une vitesse de balayage élevée, mais restant dans les limites des écoulements laminaires est souvent plus efficace qu'un régime turbulent désordonné.

Vorticité

Ce phénomène existe lorsqu'un écoulement laminaire se propage non plus selon une droite mais selon une courbe. Un mouvement de rotation dans un plan perpendiculaire à l'axe du canal apparaît alors. Le résultat final est un mouvement plus ou moins spiralé. Ce phénomène est connu sous le nom de vorticité : les tourbillons ainsi créés sont des vortex.

Ils jouent un rôle important dans la destruction des couches limites - souvent d'ailleurs improprement attribué aux turbulences.

Certains dialyseurs (bobines et systèmes à multipoints) exploitent ce phénomène grâce à des structures de soutien conçues pour engendrer le mouvement de vorticité. C'est certainement à ce fait qu'il faut attribuer leurs meilleures performances.

3.1.4 L'ultrafiltration

L'ultrafiltration obéit à des lois plus simples que la dialyse, car elle est proportionnelle à trois paramètres :

- la perméabilité hydraulique de la membrane : H
- la surface membranaire : A
- la pression trans-membranaire $\overline{\Delta Pm}$

La perméabilité hydraulique est une caractéristique de la membrane qui dépend de la nature physico chimique de celle-ci et qui est sensiblement proportionnelle à son épaisseur. On peut l'exprimer en ml/mn x kg . Pour les membranes utilisées dans le rein artificiel, H est compris entre $1,5 \times 10^{-3}$ et 20×10^{-3} ml/mn x kg . La surface de la membrane est pratiquement égale à la surface qui se trouve en contact avec le sang en absence de tout colmatage de la membrane.

Pratiquement seules les protéines du sang peuvent diminuer la perméabilité hydraulique de la membrane mais pour cela il faut déjà réaliser d'importantes augmentations de concentration.

Le débit de l'ultrafiltration est en général très faible en regard du débit de sang ; il est relativement peu influencé par la vitesse du sang par rapport à la membrane, contrairement à ce qui se passe pour la dialyse ; les couches limites ont en pratique très peu d'importance dans le rein artificiel vis-à-vis de l'ultrafiltration.

La pression trans-membranaire ΔPm est égale à la somme algébrique des différences des pressions hydrauliques et osmotiques entre le sang et le bain. La pression hydraulique pour chacun des deux fluides est égale à la moyenne de la pression à l'entrée et de la pression à la sortie, tout au moins lorsque l'écoulement dans le dialyseur est bien homogène. La différence de pression osmotique entre le bain et le sang ($\Delta\Pi$) est la somme algébrique des pressions dues à des espèces dialysables comme l'urée et des espèces non dialysables comme les protéines. Cette dernière pression osmotique prend le nom de pression oncotique.

Durant l'hémodialyse la pression oncotique varie peu - uniquement par hémoconcentration - alors que la pression osmotique varie considérablement tout au long de l'épuration.

Il faut bien noter que les manomètres n'indiquent que les pressions hydrauliques et que la méconnaissance de l'in-

fluence des pressions osmotique et oncotique ou sa sous estimation peut conduire à des prévisions erronées d'ultrafiltration. Enfin la mesure de la pression du circuit sang en un seul point (piège à air) et de la pression du dialysat en un seul point ne tient pas compte des variations des pressions trans-membranaires dues aux variations des pertes de charges dans les deux circuits.

Pour une même pression "sang" mesurée dans le piège à air l'on peut avoir une perte de charge différente - donc une pression trans-membranaire différente - lorsque le débit sanguin varie.

Par l'intermédiaire de la pression osmotique, les couches limites peuvent agir sur l'ultrafiltration en fonction de la perméabilité dialytique. Tout se passe comme si le gradient de pression osmotique était amorti par ces couches limites ; il s'ensuit qu'il existe une certaine relation entre le débit de l'ultrafiltration et la clearance de l'urée d'un dialyseur et ce indépendamment de la surface membranaire. Etant donné qu'une milliosmole provoque une pression osmotique correspondant à 16 mm Hg on conçoit qu'il serait impossible d'obtenir une ultrafiltration chez des malades ayant un taux plasmatique d'urée de 1,80 g/l avec une pression hydrostatique trans-membranaire de moins de 500 mm Hg si l'égalisation des pressions osmotiques par la dialyse ne venait à l'aide.

Les paramètres A et H (respectivement la surface et la perméabilité hydraulique de la membrane) varient peu pour un même hémodialyseur. On peut caractériser sa capacité d'ultrafiltration par la pente de la droite exprimant la relation entre le débit de l'ultrafiltration et la pression trans-membranaire ($\overline{\Delta Pm}$). Cette capacité est exprimée généralement en ml/heure x mm Hg. (elle est égale à 1 par exemple si Q_{UF} = 100 ml/H pour une $\overline{\Delta Pm}$ de 100 mm Hg). On la mesure en général avec de l'eau à 37° dans les deux compartiments.

La pression transmembranaire est alors obtenue en prenant la différentielle des valeurs lues sur les manomètres placés à l'entrée et à la sortie des deux circuits :

$$\overline{\Delta Pm} = \frac{P_s e + P_s s}{2} - \frac{P_d e + P_d s}{2} \qquad (20)$$

Avec l'eau seule il n'y a aucune pression osmotique possible ($\Delta \Pi = 0$) et la droite passe par l'origine (figure n° 6). Pratiquement on mesure le débit d'ultrafiltration Q_{UF} pour

trois pressions différentes : les trois points et l'origine doivent être alignés. La capacité d'ultrafiltration (ou coefficient d'ultrafiltration) est obtenue en calculant la pente de cette droite dont l'équation s'écrit :

$$Q_{UF} = H (\overline{\Delta P}m - \Delta \Pi) \qquad (21)$$

Avec le sang la pente d'ultrafiltration est légèrement plus faible par suite de colmatage (en général 10 %) mais surtout la droite ne passe plus par l'origine mais par un point dépendant de la somme des pressions osmotique et oncotique . L'ultrafiltration nulle est obtenue lorsque $\overline{\Delta P}m = \Delta \Pi$ selon les appareils et selon la concentration du sang en urée pour 40 à 100 mm Hg (respectivement en fin et au début de la séance d'épuration). C'est là la cause principale de variation du coefficient d'ultrafiltration des hémodialyseurs mesurés in vivo.

Ce phénomène est d'autant plus gênant que la pente d'ultrafiltration est grande (c'est-à-dire grand débit d'ultrafiltration pour une petite pression transmembranaire).

Ultrafiltration en fonction de la pression transmembranaire :

$$Q_{UF} = H. (\overline{\Delta P}m - \Delta \Pi)$$

La courbe s'infléchit pour des hautes valeurs de $\overline{\Delta P}m$ à cause de la formation d'une peau ("protein cake") sur la membrane.

3.1.5 Optimisation et évaluation in vitro d'un hémodialyseur (11, 19)

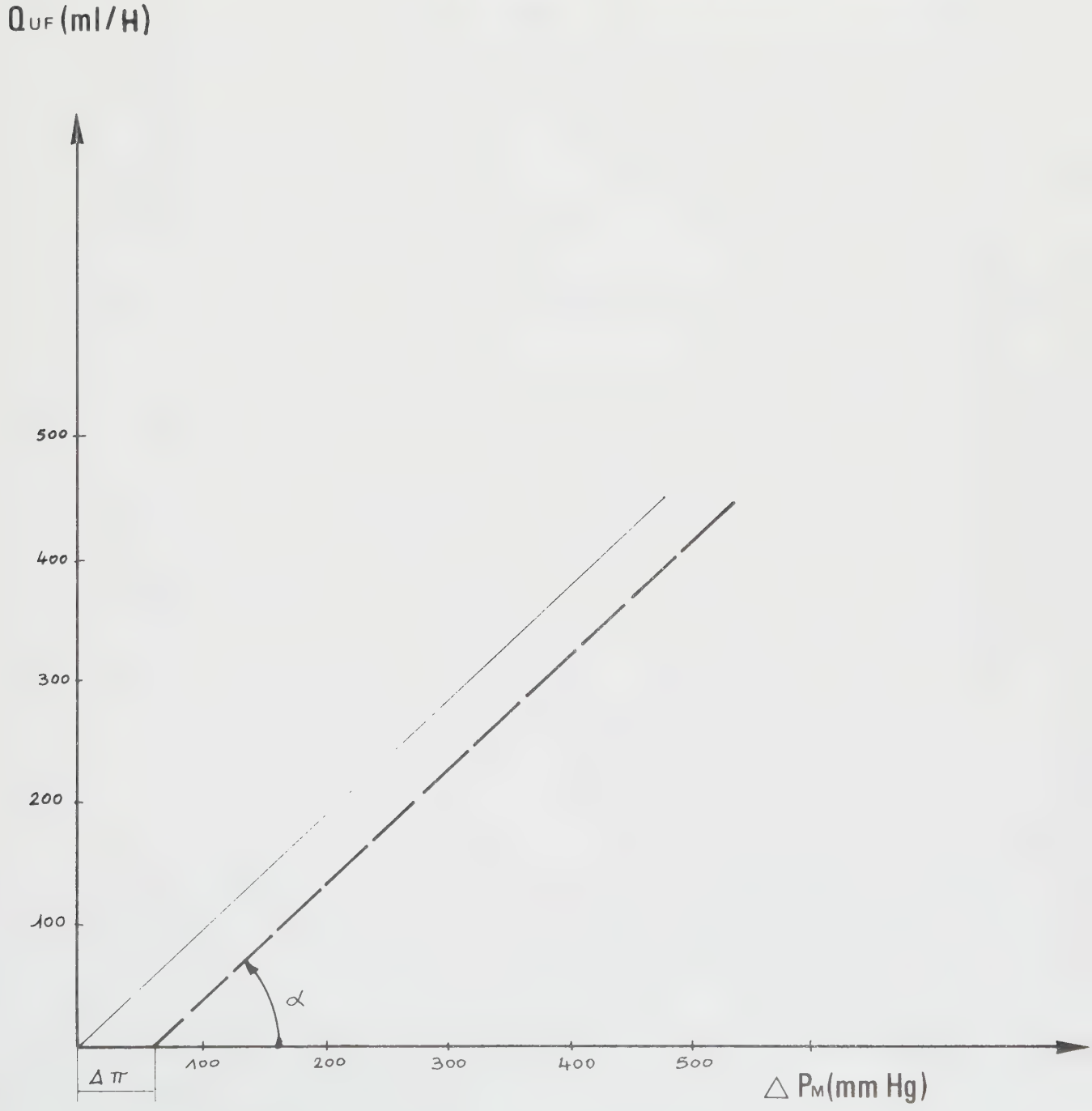
Tout hémodialyseur possède un certain nombre de caractéristiques dont le clinicien doit tenir compte pour choisir le modèle le plus approprié à ses besoins.

Le tableau n°III indique ce qu'elles devraient être pour un hémodialyseur idéal.

En pratique il est difficile de réunir toutes ces conditions dans un même modèle et des compromis sont inévitables entre les exigences du médecin et les possibilités de l'ingénieur, compte tenu des contraintes économiques. Sur certains

Figure 6

Ultrafiltration en fonction de la Pression Transmembranaire



points il n'y a pas de litige possible : le circuit sanguin doit être étanche et résister aux ruptures, le matériel doit être atoxique, apyrogène et peu thrombogénique.

En revanche, d'autres paramètres peuvent varier d'un modèle à l'autre selon le but cherché. Les trois plus importants sont la surface, le volume sanguin et la perte de charge, sans parler de la membrane.

Tableau III

Clearances	élevées (surtout pour les solutés d'un PM > 350)
Ultrafiltration	fiable et suffisante
Contenu en sang	faible
Restitution du sang	complète
Etanchéité des circuits	assurée (même pour pressions élevées)
Résistance aux ruptures	assurée pour les plus fortes pressions de fonctionnement
thrombogénicité	réduite au minimum
Commodité d'emploi	montage et démontage rapide
Toxicité et pyrogénicité	absence vérifiée pour tous les matériaux employés
Coût	raisonnable

Caractéristiques d'un "rein artificiel idéal"

La combinaison idéale serait celle d'une grande surface, d'un petit volume et d'une faible perte de charge. La surface de dialyse a intérêt à être aussi grande que possible car le transfert de solutés croît linéairement avec elle. Le volume du circuit sanguin doit être réduit au minimum : en effet c'est ce volume de sang qui est soustrait au malade au début de chaque séance d'hémodialyse et réinjecté aussi totalement que possible à la fin du rein artificiel. Il ne peut raisonnablement dépasser 300 ml.

Grande surface et petit volume impliquent obligatoirement de réduire au minimum l'épaisseur du film sanguin. Si cette réduction est profitable aux échanges de solutés elle augmente de façon considérable la perte de charge qui varie inversement au cube de l'épaisseur. Or la perte de charge ne peut être excessive car elle est limitée par la résistance mécanique de la membrane et elle augmente l'ultrafiltration obligatoire à un débit peu contrôlable et souvent non souhaité. La perte de charge peut être réduite en diminuant le rapport longueur/largeur, mais ceci n'est possible que dans certaines limites car une trop grande réduction de ce rapport entraîne une diminution de la vitesse linéaire d'écoulement du sang qui favorise sa coagulation et sa sédimentation dans le circuit. Par contre le perfectionnement du dessin des structures de soutien de la membrane diminue les résistances sang et bain par un meilleur balayage des couches limites.

Quant à la définition de la membrane de dialyse idéale, ce problème sera discuté plus loin.

L'évaluation "in vitro" des performances d'un hémodialyseur (15) peut être faite par la mesure des clearances pour des solutés de différents poids moléculaires ; d'une part à débit de bain constant en faisant varier le débit du sang, d'autre part à débit de sang constant en faisant varier le débit de bain. Le circuit de sang est simulé par un réservoir de volume connu : V contenant une solution simple d'un seul soluté.

Le compartiment de dialysat ne contient que le solvant. Le calcul de la clearance s'obtient par application de la relation suivante :

$$C_t = C_o . e^{-\frac{Cl}{V} t} \qquad (22)$$

ou C_o représente la concentration initiale du soluté

C_t sa concentration au temps t

Dans le cas particulier où Ct a atteint la moitié de Co la clearance peut s'écrire :

$$Cl = \frac{0,69}{T\ ½} \times V$$

Le facteur $\frac{0,69}{T\ ½}$ est la pente de la courbe de décroissance de la concentration du soluté qui est une droite en coordonnées sémilogarithmique. Cette formule peut être utilisée in vivo, à condition toutefois de connaître le volume de diffusion du soluté en question.

L'ultrafiltration sera mesurée pour différentes valeurs de pression transmembranaire comme cela a été décrit dans le paragraphe 3.1.4.

3.2 Efficacité clinique de l'hémodialyse (23)

Si l'on applique au calcul des clearances in vivo les formules utilisées pour leur mesure in vitro les résultats ne sont pas identiques.

En effet le sang, solution complexe, ne se comporte pas comme les solutions d'essai, qui sont des solutions simples, quant aux phénomènes de dialyse et surtout quant à l'ultrafiltration.

De plus, la diffusion des solutés dans l'organisme du malade n'est pas homogène et elle n'est pas égale pour les différentes substances. Le corps humain se comporte comme un réservoir multicompartimental complexe.

L'évaluation des résultats de l'hémodialyse in vivo doit donc tenir compte de ces facteurs. Mais là n'est pas le vrai problème : s'il est utile de connaître les performances du matériel dont on dispose il est sans aucun doute plus important d'avoir des critères objectifs permettant de juger l'efficacité clinique du traitement.

3.2.1 Syndrome de sous dialyse (critères de dialyse efficace)

Quand, au cours d'un traitement par hémodialyse chronique, des complications liées à l'insuffisance rénale ultime persistent ou, a fortiori, apparaissent, il paraît logique d'attribuer à une dialyse insuffisante ("sous-dialyse") la correction imparfaite des signes de l'urémie chronique. Ce "syndrome" peut comporter tous les symptômes de l'insuffisance rénale terminale mais le témoin le plus fidèle en est la neuropathie périphérique, dont le signe le plus précoce est la réduction de la vitesse de conduction nerveuse (V.C.N).

De PALMA (37) a proposé une dizaine de "critères d'efficacité" de l'hémodialyse ; une grande importance y est attribuée à l'état nutritionnel. Il fixe le taux d'urée sanguine avant dialyse entre 1g et 2g/L - au-dessus de 2 g/L une dialyse insuffisante est probable ; au-dessous de 1 g/L l'apport protidique est présumé insuffisant. En fait nous pensons qu'il n'est pas possible d'attribuer une signification aussi précise à ce paramètre d'autant que les taux d'urée sanguine observés peuvent varier selon le système de dialyse employé.

Il nous semble préférable de juger le résultat de l'hémodialyse périodique à long terme sur des critères cliniques et biologiques témoignant de la correction plus ou moins parfaite de la symptomatologie de l'urémie chronique (tableau IV).

Le retentissement neurologique de l'urémie peut également être apprécié par l'électro-encéphalographie (36): la proportion d'ondes lentes (fréquence < 7 Hz) augmente en cas de sous dialyse.

Basé sur des considérations théoriques on devrait pouvoir définir des clearances hebdomadaires capables d'éviter ce syndrome de sous dialyse ; mais il est difficile de préciser des seuils toxiques pour des toxines dont on ignore la nature exacte.

TABLEAU IV

"Critères d'efficacité" de l'hémodialyse chronique

1. Absence de polynévrite
   - VCN au SPE $\geqslant$ 40 m/sec

2. Absence d'ostéodystrophie
   - radios squelette normales
   - calcémie comprise entre 85 et 105 mg/L
   - phosphorémie $\leqslant$ 45 mg/L

3. Tension artérielle bien contrôlée

4. Anémie bien tolérée
   - Ht $>$ 17 %
   - absence de besoins transfusionnels

5. Etat nutritionnel satisfaisant

6. Qualité de vie satisfaisante
   - amélioration des performances physiques
   - activité professionnelle quasi normale
   - bon moral

7. Clearance hebdomadaire de "moyennes molécules" (calculée pour la vitamine B12) y compris la fonction rénale résiduelle au moins égale à 30 L $\pm$ 10 %

3.2.2 L'hypothèse du mètre carré x heure (3) les "moyennes molécules" (28, 29)

Une expérience longue de plusieurs années avait montré que la régression d'une polynévrite évolutive pouvait être obtenue en augmentant la durée hebdomadaire de dialyse. D'autre part la dialyse péritonéale chronique donne d'excellents résultats quant à la prévention de la neuropathie urémique malgré des concentrations plasmatiques relativement élevées d'urée et de créatinine.

Ces deux faits s'expliquent si l'on admet que la neurotoxicité urémique est due à des substances de poids moléculaire moyen (1000-2000) dont la diffusion à travers les membranes artificielles est lente alors qu'elle est meilleure à travers le péritoine (42).

Pour ces "moyennes molécules" la résistance membranaire est très grande par rapport à celle du sang et du dialysat, si bien que les variations de débit de ces deux derniers ne devraient pas avoir d'influence sur leur élimination.
La figure 7 indique les variations de la clearance en fonction du débit de bain pour des solutés de poids moléculaire croissant. Elle montre que les molécules dont la clearance est peu influencée par le débit ont un poids moléculaire au-delà de 342 (P.M. du sucrose). Il apparaît donc que l'élimination des molécules de P.M. supérieur à 350 dépend très peu des débits, mais pour un dialyseur donné et surtout pour une membrane donnée, de la surface membranaire et de la durée de dialyse.

SCRIBNER et BABB ont pris pour hypothèse de travail l'hypothèse du mètre carré x heure : la polynévrite urémique serait due à des moyennes molécules et l'efficacité de la dialyse, chiffrée par la mesure de la V.C.N. devrait rester constante pourvu que le produit surface de dialyse x durée hebdomadaire reste identique.

Ces auteurs proposent différentes stratégies cliniques dans le but de confirmer leur hypothèse.

Exploitant les différences fondamentales entre petites et "moyennes" molécules quant à leur cinétique de transfert de masse ces stratégies doivent faire varier l'élimination des petites molécules sans changement des "moyennes molécules" et vice versa, par rapport à un protocole standard (Kii 1 standard 1 m2 - 27 heures par semaine, Qs = 200 ml/mn, Qd = 500 ml/mn).

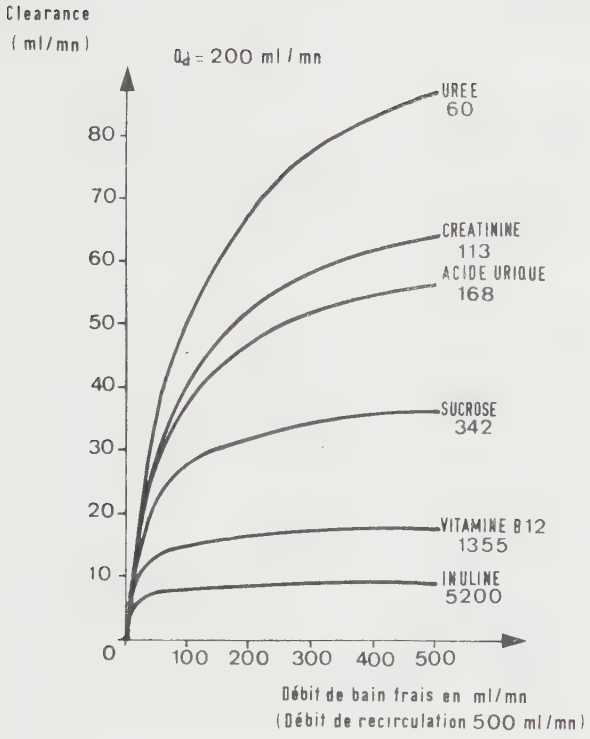


Figure 7

La clearance en fonction du débit de bain pour des solutés de différents poids moléculaires

(adapté d'après BABB et al. 1971
Trans. A.S.A.I.O. XVII.88)

Stratégie I : (ou "simulation péritonéale")

réduction du débit du dialysat à 100 ml/mn ("low flow") mais surface et temps de dialyse non modifiés.

Stratégie II : augmentation de la surface de dialyse - possible grâce au dialyseur en fibres creuses (*) qui développe une grande surface membranaire , 1 m2 pour un faible volume : 100 ml-avec réduction proportionnelle du temps (3 m2 - 9 heures/ semaine) sans changement des débits Qs et Qd.

Stratégie III : réduction de la surface de dialyse avec augmentation du rendement de façon à assurer des clearances égales à celles du Kiil standard pour l'urée et la créatinine, mais sans allongement de la durée.

Les résultats, prévisibles, des stratégies I et II se ressemblent : malgré des taux pré-dialyse de l'urée sanguine et de la créatininémie élevés, les malades vont très bien - leur V.C.N. n'a pas changé ou en mieux. Ces faits sont compatibles avec l'hypothèse du mètre carré x heure.

En outre l'expérience d'autres centres (H.E. GINN., V.A. and V.U. Hospitals, Nashville - Tennessy (U.S.A.) où l'on constate l'apparition d'une polynévrite chez 10 malades traités sur des mini dialyseurs (0,44 m2) sans allongement de la durée de dialyse, est aussi en accord avec cette hypothèse.

Logiquement la stratégie III de Scribner devrait donc provoquer une baisse de la V.C.N. Ce ne fut pas le cas, même après 6 mois de traitement. Ce résultat inattendu a obligé BABB et SCRIBNER de réévaluer leur hypothèse (1, 43).

Ils ont établi des courbes indiquant la concentration plasmatique prédialyse en fonction du poids moléculaire pour des protocoles standard avec différents dialyseurs (figure 8) Leurs calculs sont basés sur des mesures de clearances in vitro (pour des solutés ayant un poids moléculaire entre 60 et 5200). Selon leur interprétation de ces courbes la toxine responsable de la polynévrite urémique devrait avoir un P.M. < 2000.

Mais plus récemment est invoqué le rôle important que puisse avoir la fonction rénale résiduelle. L'importance de celle-ci est bien illustrée par la stratégie IV:

(*) HFAK (33).

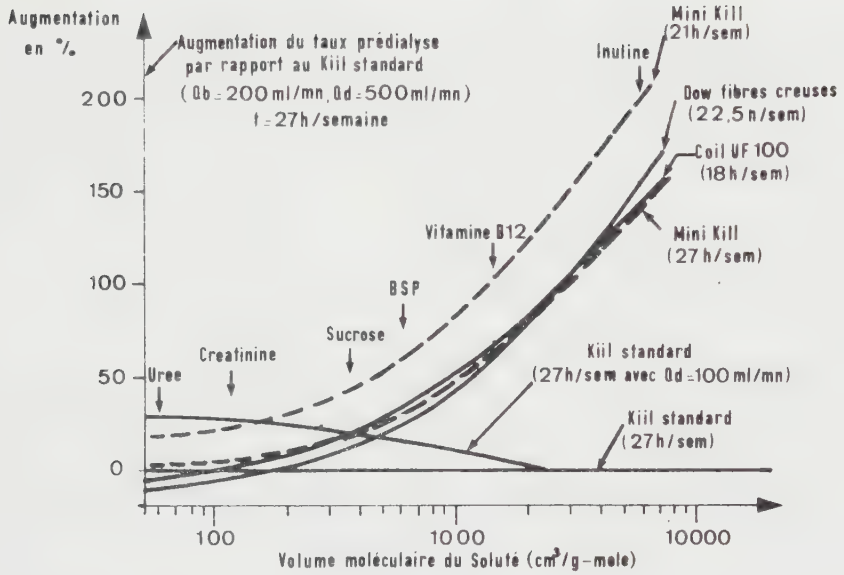


Figure 8 - Courbes calculées de concentrations plasmatiques prédialyse prévisibles pour différents protocoles et dialyseurs

(adapté d'après BABB et al. 1972 - Trans A.S.A.I.O XVIII, 103)

réduction du temps de dialyse à 9 heures

(puis même 6 heures) par semaine sans augmentation de la surface de dialyse : la malade traitée pendant plus de 6 mois selon ce protocole va très bien sans aucun signe de polynévrite. Sa clearance résiduelle pour la créatinine est de 0,5 ml/mn.

La clearance rénale des "moyennes molécules" est probablement de même ordre que celle de l'inuline.

En toute rigueur, la fonction rénale résiduelle, peut aussi avoir joué un rôle dans les trois premières stratégies et donc fausser leur interprétation. Des résultats indiscutables ne pourraient être obtenus que chez des malades anéphriques (41).

3.2.3 Déplétion en substances utiles (12)

Un autre résultat des expériences de SCRIBNER a été de montrer le rôle de la déplétion en substances utiles au cours de l'hémodialyse. En effet les malades traités selon le premier protocole ("low flow") ont ressenti une impression de mieux être par rapport à la période témoin, tandis que objectivement on notait une amélioration des fonctions plaquettaires et une normalisation du temps de saignement. Ces faits ne peuvent s'expliquer que par une moindre déperdition en substances utiles de petit poids moléculaire (< 350) sous l'effet de la réduction du débit de bain.

QUADRACCI (38) a d'ailleurs objectivé le phénomène de déplétion à l'aide de cultures de fibroblastes.

o

En résumé nous pouvons dire que le rôle important des "moyennes molécules" dans la toxicité urémique est indiscutable. La clearance théorique hebdomadaire (40) de celles-ci (calculée pour la vitamine B12 comme exemple de soluté à PM entre 1000 et 2000) pourrait être un paramètre important pour pouvoir comparer différentes stratégies thérapeutiques, utilisant différents dialyseurs et différentes membranes. Il est probable qu'une clearance hebdomadaire de 30 L $\pm$ 10 % (dans laquelle est comprise la fonction rénale résiduelle) garantit une dialyse adéquate.

3.3 La membrane de dialyse

3.3.1 Généralités sur les membranes (32)

Une membrane pour rein artificiel a des propriétés relativement simples car malgré quelques essais les membranes permsélectives n'ont pas trouvé d'application pratique. Tant que les solutés à épurer ne seront pas parfaitement connus la permsélectivité des membranes n'aura qu'un intérêt théorique.

On peut ajouter qu'en dialyse la permsélectivité serait difficile à utiliser puisqu'il est impossible de concentrer le dialysat par rapport au sang ; il faudra soit des reins artificiels à ultrafiltration réalisant une osmose inverse vis-à-vis des solutés, soit des appareils à contrecourants reproduisant le fonctionnement du rein naturel.

On peut se représenter la membrane comme un réseau entre les mailles duquel de l'eau se trouve emprisonnée. En fait il s'agit de gels réalisés par le gonflement des polymères.

En considérant les membranes comme des tamis - c'est-à-dire une infinité de petits tubes allongés dans l'épaisseur de la membrane - la traversée de celle-ci se résume à des phénomènes simples : l'eau traverse la membrane d'autant plus facilement que celle-ci est plus mince, que le nombre de "pores" est plus grand et que le diamètre de ces derniers est plus fort.

Ces trois paramètres peuvent varier indépendamment les uns des autres ; il en résulte que la perméabilité hydrodynamique d'une membrane de nature chimique donnée peut être très variable. Ceci peut s'exprimer simplement par :

$$H = k \frac{d^4}{e} \qquad (23)$$

dans cette expression :

H est la perméabilité hydrodynamique
e l'épaisseur de la membrane
d le diamètre moyen des pores
k le coefficient de porosité, exprimant le nombre moyen de pores par unité de surface.

On peut avoir une idée de la valeur de k par la reprise d'eau de la membrane (différence entre poids sec et poids humide) : une membrane est d'autant plus poreuse qu'elle gonfle à l'eau (plastifiant exclu). Vis-à-vis de l'effet tamis les mo-

lécules se conduisent très simplement : certaines ne franchissent aucune pore en raison de leur taille - ce sont les molécules rejetées comme par exemple les protéines. Lorsque quelques molécules arrivent difficilement à traverser la membrane sous l'effet d'une forte pression transmembranaire on parle de "zone de coupure" caractérisé par un taux de rejet de 95 à 100 %. Pour de telles molécules la perméabilité dialytique est absolument négligeable.

Lorsque les molécules ont un diamètre légèrement inférieur au diamètre des pores elles traversent la membrane avec difficulté - tout à fait comme dans un écoulement visqueux - on parle alors d'un effet "tunnel" pour lequel le diamètre des pores est le paramètre principal. Dans ces conditions une bonne évaluation du poids moléculaire de ces solutés est donnée par la perméabilité hydrodynamique de la membrane elle-même fonction de la porosité et donc du diamètre des pores. Il existe d'ailleurs une relation empirique (18) entre le coefficient d'ultrafiltration d'un dialyseur et sa clearance de vitamine B12.

Pour les solutés de poids moléculaire plus faible le diamètre des pores joue peu, l'épaisseur beaucoup. Il faut noter que en dehors de ce phénomène les solutés traversent la membrane à des vitesses qui dépendent des coefficients de diffusion dans l'eau et que ce coefficient décroît exponentiellement avec l'augmentation du poids moléculaire.

Si l'on exprime en ordonné le logarithme de la perméabilité en min/cm et en abscisse le logarithme du poids moléculaire on obtient des courbes dont l'origine, pour l'urée par exemple, varie en fonction de l'épaisseur de la membrane. Ces courbes - presque linéaires au début ont une pente négative qui représente la variation du coefficient de diffusion ; elles s'infléchissent de plus en plus lorsque l'on s'approche des solutés rejetés. La courbe tend à devenir presque verticale dans cette région.

En résumé une membrane est caractérisée par

1°- son épaisseur
2°- sa zone de coupure
3°- sa porosité

Ces trois paramètres sont évalués respectivement :
par la perméabilité dialytique à l'urée (1°),
par le plus petit poids moléculaire rejeté à 95 % (2°)
et par la perméabilité hydrodynamique (3°)

La perméabilité dialytique de la membrane se mesure dans un dispositif spécial : la cellule de dialyse, en solution simple

avec un seul soluté à la fois. Comme il est nécessaire d'avoir les couches limites les plus faibles possibles on utilise de grands débits de balayage ou dans les cellules sans circulation une forte agitation. Un artifice consiste à mesurer la perméabilité pour différentes vitesses de balayage des deux fluides et de calculer l'asymptote pour laquelle ces vitesses n'agissent plus.

Le volume théorique $\emptyset$ de solution transférée à l'instant t (et remplacé par un volume équivalent de solvant) et le coefficient de perméabilité globale ("overall mass transfer coefficient") Ko sont liés par la relation suivante :

$$Ko = \frac{\emptyset}{\frac{Co}{Ct} \cdot t \cdot A} \qquad (24)$$

dans cette expression t est le temps en min. écoulé depuis le début to -
Co la concentration initiale (au temps to)
Ct la concentration après un temps écoulé t
A la surface en cm2
$\emptyset$ est exprimé en cm3
(Ko en cm/mn)

En pratique les mesures sont poursuivies jusqu'à $t = T\,½$ et donc $\frac{Ct}{Co} = \frac{1}{2}$ ou mieux encore jusqu'à ce que Ct ait atteint 0,37 x Co ; le temps nécessaire pour atteindre cette valeur est appelé la constante de temps : elle correspond au temps théorique qui serait nécessaire pour atteindre Ct = O si la décroissance continuait (linéairement) à la même vitesse qu'au temps t_o .

La décroissance de C peut être écrite de la manière suivante : $C_t = C_o \cdot e^{-t}$ - on voit donc que dans cette expression la constante de temps correspond à t = 1 puisque C_t/C_o est dans ces conditions égale à :

$$e^{-1} = \frac{1}{e} = 0,37$$

3.3.2 Les membranes cellulosiques

Les membranes utilisables en hémodialyse sont caractérisées par différents paramètres qui sont en général donnés par le fabricant. Celles utilisées en pratique étaient jusqu'ici toutes des membranes cellulosiques.

Le tableau V indique les valeurs fournies par Enka GLANZSTOFF pour leur membrane tubulaire (gaine) Cuprophan 150 PM, 200 PM et 250 PM.

Récemment les fabricants ajoutent à ces valeurs les perméabilités dialytiques aux différents solutés exprimées en 10^{-3} cm/mn. ou par la résistance membranaire en mn/cm.

En ce qui concerne la Cuprophan 150 PM Enka GLANZSTOFF ne donne ses perméabilités que pour leur membrane tubulaire (gaine), utilisée pour la fabrication des bobines (Tableau VI).

Néanmoins les propriétés dialytiques des membranes planes et notamment de la 150 PM sont maintenant bien connues. Les valeurs généralement admises sont indiquées dans le tableau VII.

Il est à noter que BABB et SCRIBNER donnent pour la Cuprophane des valeurs qui sont pratiquement linéaires (exprimées en coordonnées log-log résistance membranaire en fonction du poids moléculaire) jusqu'à la vitamine B12, mais la résistance de l'inuline est avec 522 min/cm sous estimée. D'ailleurs le même article fait mention d'une valeur de 4,5 ml/mn pour la clearance de l'inuline d'un rein de Kiil standard alors que le calcul conduirait à une clearance double. En fait la résistance membranaire pour l'inuline de la Cuprophan est beaucoup plus élevée. En partant du chiffre de la clearance donné par BABB et coll. on trouve par le calcul une Rm de 1320 mn/cm. Il faudra remarquer que pour les Rm supérieures à 500 mn/cm les déterminations en cellule de dialyse manquent de précision - plusieurs dizaines d'heures étant nécessaires pour atteindre la moitié de la concentration initiale.

De plus, des variations importantes pour les solutés qui passent difficilement à travers la membrane peuvent résulter de l'étirement de la membrane, des gradients de pression transmembranaire comme le précise l'article de BOTTOMLEY (8).

On ne peut donc considérer comme significatif la résistance de la membrane à l'inuline qui se trouve trop proche de la zone de coupure pour être utilisée. D'ailleurs les clearances qui résultent de ces hautes résistances membranaires sont si faibles qu'elles perdent beaucoup de leur intérêt clinique. Il est logique d'attribuer une signification - quant à la comparaison de différentes stratégies cliniques de dialyse - qu'aux clearances supérieur à 6 ml/mn.

TABLEAU V

		150 PM	200 PM	250 PM
épaisseur	en µ m	11,5±0,5	13,5±0,5	17,5±1
poids au m2	en g	16,8±1	20,0±1,5	25,0±1,5
quantité de plastifiant	%	12,5±1,5	12,5±1,5	15±1,5
contenu en eau	%	6,6±0,5	6,6±0,5	6,6±0,5
coefficient d'ultra-filtration	10^{-3} ml/ kg mn	2,3±0,4	2,3±0,4	1,4±0,3
élasticité(*)				
en longueur	P/15mm	> 2400	> 3200	> 3600
en largeur	P/15mm	> 800	> 1200	> 1300
allongement(*) à la rupture				
ds le sens longueur	%	> 11	> 12	> 15
ds le sens largeur	%	> 25	> 37	> 45

(*) mesuré sous condition climatique 23/50 DIN 50014

Caractéristiques techniques de la membrane tubulaire Cuprophan (Enka GLANZSTOFF)

TABLEAU VI

Soluté	P.M.	Perméabilité 10^{-3} cm/mn	Résistance min/cm
Na Cl	58	64	16
Urée	60	60	17
Créatinine	113	32	31
Sucrose	342	16	63
Raffinose	595	11	92
Vitamine B12	1355	6	167
Inuline	5000	1,5	666

Les perméabilités dialytiques de la membrane tubulaire Cuprophan 150 PM (fournies par le fabricant)

TABLEAU VII

	P.M.	Perméabilité (BABB et al.1971)	Résistance (BABB et al.1971)	Perméabilité (Laboratoires Necker et R.P.)	Résistance (Laboratoires Necker et R.P.)
		10^{-3} cm/mn	mn/cm	10^{-3} cm/mn	Mn/cm
Urée	60	66,7	15	66,7	15
Créatinine	113	34,5	29	33,3	30
Acide urique	168	28	36	-	-
Glucose	180	-	-	22,2	45
Sucrose	342	11,8	85	11,8	85
Bilirubine	584	-	-	7,4	135
Vitamine B12	1355	4,1	242	3,7	270
Acide trifalgique	2910	-	-	1,4-1,8	550-700
Inuline	5200	1,9 ?	522	0,4	2500

Perméabilités et résistances
de la Cuprophan 150 PM plane

(chiffres de BABB et al. : Trans. A.S.A.I.O. 1971, vol.XVII comparés à celles déterminées dans nos laboratoires).

La Cuprophan, bien que la plus utilisée, n'est pas la seule membrane cellulosique de dialyse sur le marché actuellement. Certains dialyseurs sont encore équipés de cellophane (certaines bobines de Travenol), d'autres sont montés avec de l'acétate de cellulose (35) (rein capillaire à fibres creuses: HFAK de Dow Chemical). Cette membrane est désacétylée, une fois "usinée" pour lui rendre une perméabilité qui sera même meilleure que celle de la Cuprophan pour les molécules de la même dimension ou plus grande que la vitamine B12. (44)

Nous n'indiquerons pas ici les caractéristiques de ces deux membranes.

3.3.3 La membrane acrylonitrile

La membrane poly acrylonitrile est en réalité un copolymère de poly acrylonitrile et de methallyl sulfonate de sodium. Elle possède donc un certain nombre de sites SO_3H^- (Na^+) qui lui confèrent faiblement les caractères d'une membrane échangeuse d'ions.

La membrane est coulée à partir d'un collodion de polymères et subit plusieurs traitements thermiques par voie humide qui fixe la structure du réseau tridimensionnel (photo). Les propriétés dialytiques et d'ultrafiltration sont réglées par étirage. La membrane se présente sous forme d'un film transparent tout à fait comparable aux membranes cellulosiques mais plus souple et plus élastique. Comme le montrent les propriétés mécaniques (tableau VIII) elle est plus isotrope que la Cuprophan plane ; sur un certain nombre de points elle se rapproche de la gaine de Cuprophan.

Le coefficient d'ultrafiltration (25.10^{-3} ml/mn kg) est plus de dix fois supérieur à celui de la Cuprophan 150 PM, cette dernière membrane ultrafiltre donc au moins dix fois moins que l'acrylonitrile.

La confrontation des données du fabricant et de nos propres données expérimentales conduisent à attribuer à l'acrylonitrile les résistances membranaires suivantes : tableau IX (figure 9).

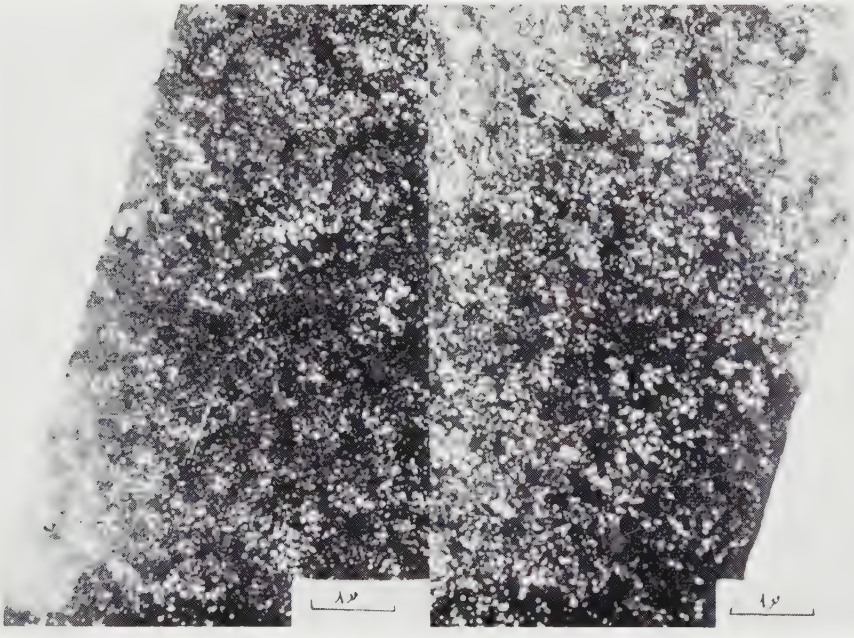


TABLEAU VIII

épaisseur	en µ m	30
quantité de plastifiant	en %	50 % de glycérine, éliminé au rinçage
contenu en eau	en %	80 %
coefficient d'ultrafiltration	en 10^{-3} ml/Kgxmin	25 (*) à 25°
résistance à la rupture		
dans le sens longueur	Kg/mm2	2,2
dans le sens largeur		0,6
allongement à la rupture		
dans le sens longueur	%	45
dans le sens largeur		100 %

(*) ou bien exprimé en ml/heure x cm2 x mm Hg : 0,002

Propriétés de la membrane acrylonitrile
(Valeurs indiquées par le fabricant Rhône Poulenc)

TABLEAU IX

Soluté	Poids moléculaire	Perméabilité 10^{-3} cm/mn	Rm mn/cm	Rm cuprophan / Rm acrylonitr.
Urée	60	95,2	10,5	1,4
Créatinine	113	55,5	18	1,6
Glucose	180	45,4	22	2,0
Sucrose	342	31,2	32	2,6
Bilirubine	584	23,8	42	3,2
Vitamine B12	1355	14,3	70	3,8
Acide trifalgique	2910	7,1	140	5,0
Inuline	5200	4,1	240	10,0
Cytochrome C	13000	0,69	1450	-
Lysosyme	14400	0,35	2860	-

Perméabilités dialytiques et résistances membranaires de la membrane acrylonitrile (moyennes des valeurs trouvées dans nos laboratoires et celles indiquées par le fabricant)

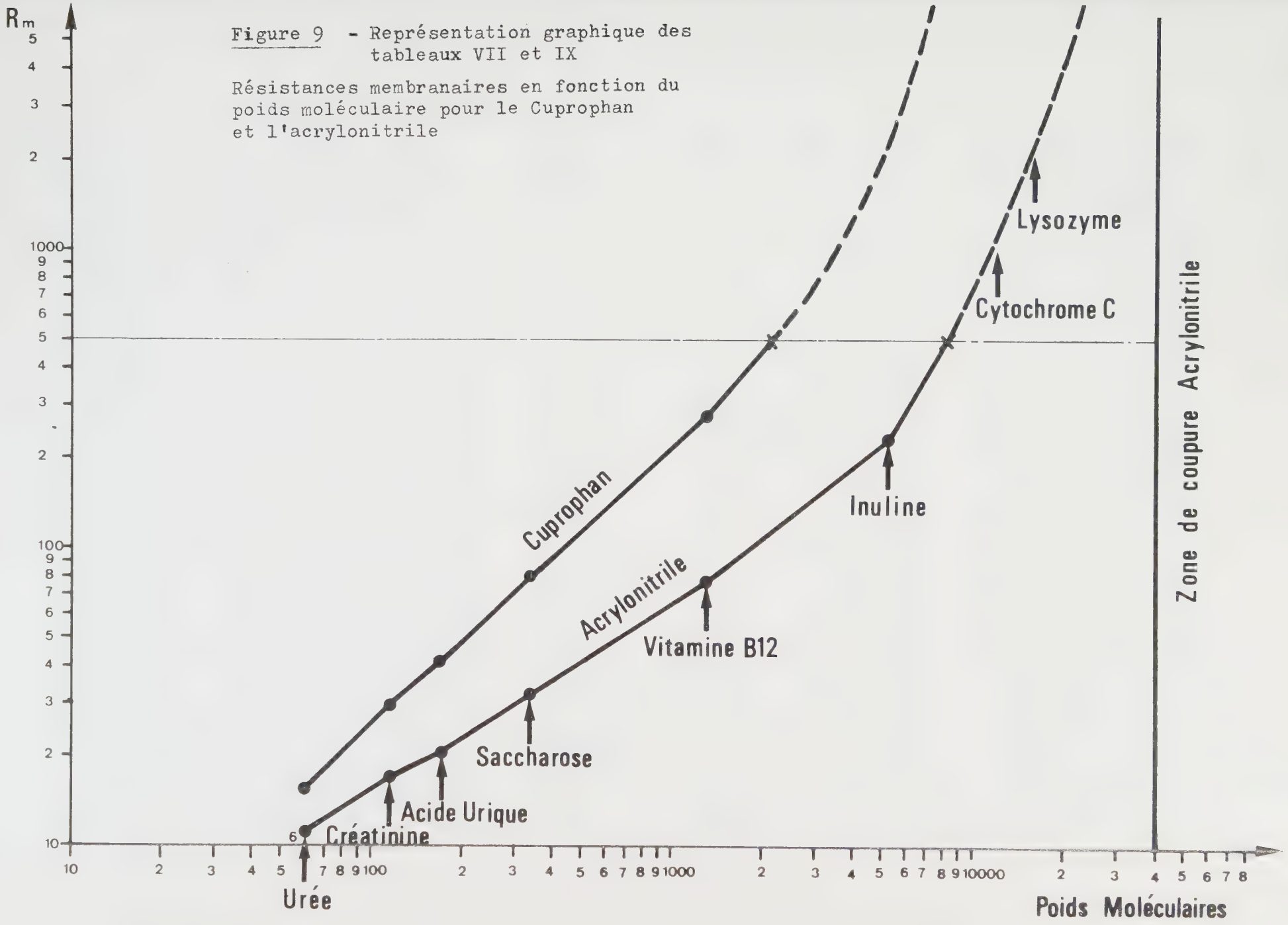


Figure 9 - Représentation graphique des tableaux VII et IX

Résistances membranaires en fonction du poids moléculaire pour le Cuprophan et l'acrylonitrile

Nous pouvons d'ailleurs faire à propos des deux derniers solutés du tableau (cytochrome C et lysosyme) les mêmes remarques que pour l'inuline vis-à-vis de la Cuprophan : on ne pourrait indiquer que des zones de résistances et non pas de résultats précis. La résistance membranaire aux molécules à haut poids moléculaire peut être estimée par le rejet à 50 % des solutés soumis à une ultrafiltration sous forte pression. C'est le cas des molécules au P.M. d'environ 25 000 pour la membrane acrylonitrile. Ceci a été mis en évidence par l'ultrafiltration d'un mélange de dextranes dont le poids moléculaire s'échelonne entre 1000 et 100 000.

La zone de coupure de cette membrane se situe à 45 000. En effet le contrôle exige que l'ovalbumine (P.M 45 000) soit rejeté à 95 % en ultrafiltration sous 0,5 bars. Le Bovalbumine (P.M. 65 000) dont le poids moléculaire est proche de celui de l'albumine humaine doit être rejeté dans les mêmes conditions à 99 %.

Il est plus réel de dire que la zone de coupure se situe entre 30 000 et 60 000. Ici aussi il est dépourvu de sens de parler de perméabilités dialytiques au voisinage de la zone de coupure.

La membrane acrylonitrile possède de par sa nature chimique une assez bonne perméabilité aux lipides - elle est aisément traversée par le cyclohexane. Elle résiste bien aux oxydants, en particulier à l'hypochlorite de sodium. Cette dernière propriété rend la réutilisation éventuelle aisée.

Pour un dialyseur équipé avec la membrane acrylonitrile on peut calculer les clearances pour différents solutés en connaissant d'une part leur résistance membranaire, d'autre part les résistances sang et bain calculées avec la formule de Graetz. Par rapport au modèle monté avec de la Cuprophan la clearance de l'urée, pour un même débit de bain et de sang - est augmentée de 10 %, celle de la vitamine B12 est plus que doublée et, dans la mesure où l'on accorde une signification à la clearance de l'inuline du modèle standard (Cuprophan) celle-ci est quatre fois plus élevée pour le dialyseur acrylonitrile. On voit donc que la haute perméabilité membranaire de celle-ci n'est donc pas entièrement exploitée dans le dialyseur utilisé (R.P. série D).

Il n'en reste pas moins que, pour les solutés d'un poids moléculaire voisin de 1355 (P.M. de la vitamine B12) le simple fait d'équiper le dialyseur en acrylonitrile permet de réduire de moitié le temps de dialyse pour permettre d'atteindre un même taux plasmatique prédialyse du soluté en cause.

On doit donc s'attendre à ce que les solutés avec P.M. < 1355 seront moins bien épurés que par dialyse traditionnelle ; les solutés avec PM > 1355 seront mieux épurés à travers l'acrylonitrile en 15 heures, qu'à travers la Cuprophan en 30 heures.

3.4 Le bain de dialyse

3.4.1 La composition du bain de dialyse est pour la pratique courante simplifiée au maximum : le bain ne comporte que les électrolytes principaux du plasma à des taux à peine différents des taux plasmatiques normaux.

Le tableau X indique la composition standard du dialysat utilisé dans notre service à l'hôpital Necker (47) :

TABLEAU X

Ions	Conc. en mEq/L	Remarques
Ca^{++}	3,5	étant entièrement ionisé ce taux est en principe sup. au taux plasm. de Ca ionisé ⟶ charge en calcium
Mg^{++}	1,5	-
K^{+}	2	largement inférieur à la kaliémie normale ⟶ déplétion en potassium
Na^{+}	136	pratiquement égale à la natriémie - la déplétion en Na ne peut être obtenu que par ultrafiltration
Cl^{-}	105	-
CH_3COO^{-}	38	corrige une éventuelle acidose acétate métabolisés vers bicarbonate sauf s'il existe une insuffisance hépatique

Composition "standard" de bain de dialyse (dialysat utilisé dans l'unité de dialyse chronique de l'hôpital Necker)

Ce bain est légèrement hypotonique par rapport au plasma du malade - d'autant plus si ce dernier a un taux d'urée élevé.

L'absence de glucose dans le bain est habituellement bien tolérée - pour la conservation des concentrés ou des bains si celui-ci est fabriqué en cuve le sucre ne fait que compliquer le problème.

3.4.2 Le circuit de dialysat

Le bain de dialyse peut provenir soit d'une cuve où en général le mélange de l'eau et des sels est fait manuellement soit d'un générateur de bain de dialyse ou le bain est fabriqué extemporanément par le mélange automatique d'une solution concentrée des électrolytes et de l'eau traitée (adoucie ou déminéralisée). L'un et l'autre peuvent être individuel ou collectif, alimentant en dialysat respectivement un ou plusieurs postes de rein artificiel (*). La composition du bain est contrôlée par conductimétrie.

Dans le rein artificiel le bain doit circuler à une certaine vitesse pour optimiser les conditions de dialyse : une pompe assure cette circulation qui est ou à passage unique, ou à recirculation ou bien encore le bain est renouvelé à faible débit mais recirculé à grand débit. Cette pompe peut être placée en amont ou en aval du dialyseur. Dans le premier cas la pression dans le compartiment bain sera supérieure à la pression atmosphérique qui règne à la sortie du bain. Dans le second cas la pompe aspire le bain à travers le dialyseur et induit ainsi dans le circuit une dépression par rapport à la pression atmosphérique qui est celle existant en amont du rein (ou en amont de la valve qui permet de faire varier la perte de charge du circuit).

C'est par cette dépression que l'on peut augmenter à souhait la pression transmembranaire et donc l'ultrafiltration. Dans le cas où la pompe est en amont du dialyseur on ne peut régler l'ultrafiltration qu'en faisant varier la pression du circuit sanguin.

(*) Il faut noter que pratiquement tous les générateurs comportent un réservoir de bain plus ou moins grand selon les modèles.

Un système nouveau - celui du circuit clos, indépendant de l'atmosphère - est utilisé avec les dialyseurs équipés en acrylonitrile. Sa description est faite dans le chapitre 4.1.2.

3.4.3 "Le bain idéal"

Le "rein idéal" ne viserait non seulement à enlever des substances nocives, mais aussi à conserver ce qui est utile. Ce but est difficile à atteindre avec un bain de dialyse standard. Le dialysat pour cela devrait comporter des substances dont on veut éviter la déplétion telles que vitamines, acides aminés et autres ; il pourrait apporter au malade du calcium, du fer et autres éléments pour corriger une éventuelle carence.

Ceci est tout à fait réalisable mais compliquerait la routine d'un grand centre d'hémodialyse car il faudra prescrire à chaque malade le bain le mieux adapté à ses besoins. Ce problème sera considérablement simplifié dans le bain à circuit fermé.

3.4.4 La régénération du bain de dialyse

La régénération du bain de dialyse a deux objectifs :

1°- remplacer les systèmes actuels de fabrication de bain, encombrants et coûteux, par 1 litre de bain régénéré par une cartouche, de dimensions réduites et peu onéreux ; un avantage supplémentaire en est de supprimer la nécessité d'une arrivée d'eau et d'un écoulement à l'égout.

2°- permettre l'étude de procédés d'épuration chimique.

La cartouche contient : de l'uréase, du phosphate de zirconium, du charbon actif et de l'oxyde de zirconium hydraté (voir tableau XI).

Le phosphate de zirconium adsorbe non seulement les ions ammonium mais aussi des cations en particulier le calcium et le magnésium. Il faut injecter en perfusion continue ces deux électrolytes dans le bain sortant de la cartouche.

TABLEAU XI

Substance adsorbante	Substances adsorbées
charbon actif	créatinine acide urique guanidine acides organiques indican acides aminés
oxyde de zirconium hydraté	anions polyvalents comme PO_4^{----} spécif. ads. de F^-
uréase	transforme l'urée en NH_4^+
phosphate de zirconium	NH_4^+ Ca^{++} Mg^{++} indols qqs oligo éléments

Composition de la cartouche du système REDY : régénération de bain de dialyse

(d'après GORDON A. et al. (1970) Proc. Europ. Dialysis Transplant. Ass.VII. 63.)

Cette expérience a incité de nombreux chercheurs à étudier des procédés "d'épuration chimique" dans le but de trouver soit une alternative pour le traitement par hémodialyse, soit un adjuvant thérapeutique. Ainsi sont expérimentés l'hémoperfusion sur microcapsules de charbon actif et la captation intestinale de l'azote par des polyaldéhydes.

-:-

4. ETUDE CLINIQUE AVEC LA MEMBRANE ACRYLONITRILE (17)

4.1 Matériel et méthodes

Cinq malades, atteints d'insuffisance rénale chronique ont été traités par hémodialyse périodique selon une technique nouvelle pendant un an.

Le rein artificiel utilisé est équipé d'une membrane à base de polyacrylonitrile ; le bain de dialyse circule en circuit fermé à partir d'une cuve, isolée de l'atmosphère. La durée hebdomadaire de dialyse est réduite de moitié.

4.1.1 Résumé des observations cliniques des malades

OBSERVATION 1 - Monsieur J.I... né le 20.6.1928

Mr J.I... rentre pour la première fois dans le service en avril 70 pour l'exploration d'une insuffisance rénale chronique avec hypertension artérielle chez un diabétique. Depuis 1956 il est traité pour un diabète familial insulino dépendant.

Une protéinurie est apparue pour la première fois en 1958, puis quelques années après une hypertension artérielle. Dans les antécédents, on note en dehors du diabète des angines fréquentes et un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 20 ans.

L'insuffisance rénale, déjà constatée à l'Hôpital Broussais en 1968, a atteint son stade ultime en 1970.

Une fistule artério-veineuse interne est créée et le traitement par hémodialyse périodique - 2 séances de 10 heures par semaine sur rein R.P. standard - est commencé le 8 mai 1970. En octobre 1971 le rythme des épurations est augmenté à 3 dialyses par semaine. Tout le long des années 1970 et 1971, l'état général du malade est médiocre, il existe en permanence un fond dépressif. Cette asthénie tant physique que psychique ne l'empêche pas de travailler à mi-temps.

Son diabète paraît stable.

Il existe une discrète neuropathie clinique mais il est difficile de savoir s'il faut attribuer celle-ci à son dia-

bète ou à l'insuffisance rénale. Il n'y a pas de signe clinique d'une artérite (tous les pouls périphériques sont bien perçus) mais des calcifications artérielles importantes existent. Le contrôle de la tension artérielle est médiocre (en moyenne 16/9 - 17/10). Le malade présente fréquemment des otites suppurées. Il est handicapé par un prurit opiniâtre. Les multiples lésions cutanées sont provoquées par grattage - mais il existe en plus une acnée infectée.

°

OBSERVATION 2 - Mme M-F.G.. née le 5.12.1934

Dès la première hospitalisation dans le service en 1965 il existe une insuffisance rénale : la clearance de la créatinine est de 35 ml/mn. Des antécédents de pyurie, au cours des trois grossesses puis persistante et un reflux vésico-urétéral bilatéral font retenir le diagnostic de néphrite interstitielle chronique. L'insuffisance rénale évolue assez rapidement vers le stade terminal et un traitement par hémodialyse périodique a dû être commencé en juillet 1966. La malade supporte bien le traitement d'une séance de 8 heures tous les 5 jours. Elle est en bon état général malgré des ménorragies importantes et de graves problèmes d'abord vasculaire. Elle subit une transplantation avec rein de cadavre une année plus tard (juillet 67).

Une hépatite grave oblige à l'arrêt définitif du traitement immuno dépresseur ; la fonction rénale s'altère progressivement et s'effondre en novembre 1968 et la reprise en hémodialyse est décidée - le greffon est enlevé quelques mois plus tard.

Les premiers mois du traitement par hémodialyse sont pénibles à cause des difficultés de l'abord vasculaire quasiment insurmontables.

Une transposition de sa veine saphène anastomosée entre l'artère humérale et la veine basilique (avril 1969, Professeur Agrégé LACOMBE) résout ce problème.

Il ne reste pas de séquelles hépatiques : toutes les épreuves fonctionnelles se sont normalisées ; une biopsie du foie montre une architecture hépatique normale.

La néphrectomie gauche est faite en mars 71 motivée par

un état fébrile avec lombalgies, gauche et une infection urinaire rebelle. Depuis lors la malade est anéphrique. Le traitement par dialyse (2 x 10 heures /semaine) est bien supporté mais la mauvaise tolérance de l'anémie nécessite des transfusions régulières. Pour supprimer la spoliation sanguine par voie génitale, elle a des règles abondantes - une tentative de création de synéchies artificielles intra utérines est faite, malheureusement sans succès complet.

En octobre 1971 le rythme de dialyse est augmenté de 2 à 3 séances par semaine.

Cliniquement il n'existe pas de polynévrite. Les 30 heures de dialyse par semaine sont ressenties comme une épreuve pénible. Le 11.1.72 cette durée est réduite de moitié - la membrane de Cuprophan est remplacée par celle en acrylonitrile.

o

OBSERVATION 3 - Mme A-M. N ... née le 10.3.1928

Cette malade est atteinte d'une néphrite interstitielle chronique (antécédents de fréquentes pyuries ; il existe un reflux vésico urétéral gauche) dont les premiers signes remontent à 1957. Elle est hospitalisée pour la première fois dans le service en août 1969 en grande insuffisance rénale. L'hémodialyse périodique est commencée le 26.8.69. Elle est épurée 2 x 10 heures par semaine. Aucune complication à signaler pendant les années 1969, 1970 et 1971.

Mme N ... mariée et mère de famille, s'occupe normalement de son ménage. En janvier 1972 elle accepte de participer au programme expérimental de la membrane acrylonitrile et ne sera dialysée plus que 2 x 5 heures par semaine.

o

OBSERVATION 4 - Mme L... C-Z.. née le 31.3.27

Les antécédents de cette malade révèlent plusieurs épisodes de protéinurie dont le premier remonte à 1939 après une vaccination antivariolique. Cette protéinurie est retrouvée au cours de la 1ère et de la 3e grossesse (1957) et elle persiste depuis. Il existe une hypertension artérielle modérée.

En 1966 une première exploration fonctionnelle rénale montre déjà une insuffisance rénale sévère, la clearance de

l'urée est de 11 ml/mn. Le diagnostic le plus probable est celui de glomérulopathie chronique lentement évolutive.

En janvier 1971 l'altération de l'état général nécessite une dialyse péritonéale suivie d'un traitement par hémodialyse périodique à raison de deux séances de 10 heures par semaine. Elle reprend rapidement ses activités professionnelles, pratiquement à temps complet.

En juin 1971 elle est atteinte d'une hépatite virale - le bilan hépatique redevient normal 2 mois après. Elle est en très bon état général et est moins anémique que les autres malades dialysés. A partir du 24.1.72 Mme C.Z.. est dialysée à sa demande avec la nouvelle membrane 2 x 5 heures/semaine.

o

OBSERVATION 5 - Mme J.L.. née le 27.5.1936

Mme J.L.. entre pour la première fois dans le service en septembre 71 pour insuffisance rénale majeure, secondaire à une néphrite interstitielle chronique consécutive à des pyélonéphrites récidivantes.

Un reflux vésico urétéral bilatéral avait conduit à une intervention anti-reflux à droite en 1965 sans succès toutefois sur l'évolution de la maladie rénale, puisqu'en 1971 l'insuffisance rénale est déjà très avancée : la clearance de la créatinine est de 8 ml/mn. Il existe une hypertension artérielle avec retentissement cardiaque et oculaire. Elle est réhospitalisée 6 mois plus tard pour une décompensation de ses fonctions rénales à l'occasion d'une parotidite ourlienne. Après la création d'une fistule artério veineuse les hémodialyses répétées sont commencées d'emblée sur le"programme acrylonitrile" 2 séances de 5 heures par semaine.

Le tableau XII résume les principales données cliniques de ces 5 malades avant le début de l'expérience acrylonitrile.

TABLEAU XII

Nom du malade	Age	Sexe	Poids Kg	* Diagn.	Fonction rénale résiduelle		Début hémodialyse périodique (HP)	
					Diurèse ml/24H	Cl.créat. ml/mn	sur Cuprophan	sur acrylonitrile
J.I ... Obs.1	42	M	52	GNC diabète	150	< 0,2	mai 70	25.1.1972
M-F. G.. Obs. 2	38	F	50	NIC	0 anéphrique	0	juil.66-juil.67 reprise en dialyse nov. 68	11.1.1972
A-M., N .. Obs. 3	42	F	57	NIC	0	0	août 69	14.1.1972
L.C-Z.. Obs. 4	45	F	45	GNC	600-850	1,8	janv.71	24.1.1972
J.L.. Obs. 5	36	F	45	NIC	200	0	-	17.3.1972
					après néphrectomie G. (le 9.11.72)			
					0	0		

Données cliniques des malades avant le début du "programme acrylonitrile"

* GNC : glomérulonéphrite chronique
NIC : néphrite interstitielle chronique

4.1.2 Appareils et méthodes

L'hémodialyseur : la nouvelle membrane acrylonitrile est montée pour cet essai clinique dans une structure de soutien empruntée au module standard (dialyseur à plaques à usage unique RP 1 d). La surface développée est de 0,9 m2, la surface de dialyse efficace est estimée à 0,7 m2. Les pertes de charge des compartiments sang et bain sont respectivement 10-15 mm Hg et 20-25 mm Hg (pour Qs = 200 ml/mn , Qd = 500 ml/mn).

Le dialyseur est stérilisé aux rayons gamma. La membrane est traitée à la glycérine, éliminée au rinçage, pour lui conserver sa souplesse.

Le circuit de bain

La perméabilité hydrodynamique de la membrane d'acrylonitrile - 10 fois plus grande que celle de la Cuprophan - a comme conséquence de très grandes variations d'ultrafiltration pour de faibles variations de pression transmembranaire.

Pendant une dialyse avec la membrane d'acrylonitrile l'emploi d'un générateur moniteur conventionnel exposerait au risque d'une ultrafiltration excessive et surtout incontrôlable. Les pressions transmembranaires usuelles de ces systèmes entraîneraient à travers l'acrylonitrile une ultrafiltration de plusieurs litres par heure.

Un nouvel appareil - en circuit fermé - isolé de l'atmosphère - a été spécialement conçu (Dr A. SAUSSE) pour la dialyse avec cette nouvelle membrane.

La figure 10 en indique le schéma de principe.
Le bain de dialyse circulant à travers le dialyseur en circuit fermé avec un débit de 500 à 800 ml/mn est contenu dans un réservoir non compliant isolé de l'atmosphère et renfermant une très faible quantité d'air. Le volume de ce réservoir dans les prototypes que nous avons utilisés, était de 40 L pour les 4 premiers malades et de 60 L pour la cinquième.

Une pompe volumétrique à débit réglable prélève à l'intérieur de ce réservoir une quantité de liquide qui est remplacée aussitôt par une quantité équivalente d'ultrafiltrat. En effet la baisse de pression à l'intérieur du circuit bain qui en résulte est nécessaire à l'ultrafiltration mais le débit de celle-ci dépend exclusivement du débit de la pompe. Le volume prélevé est recueilli dans une éprouvette et est donc connu

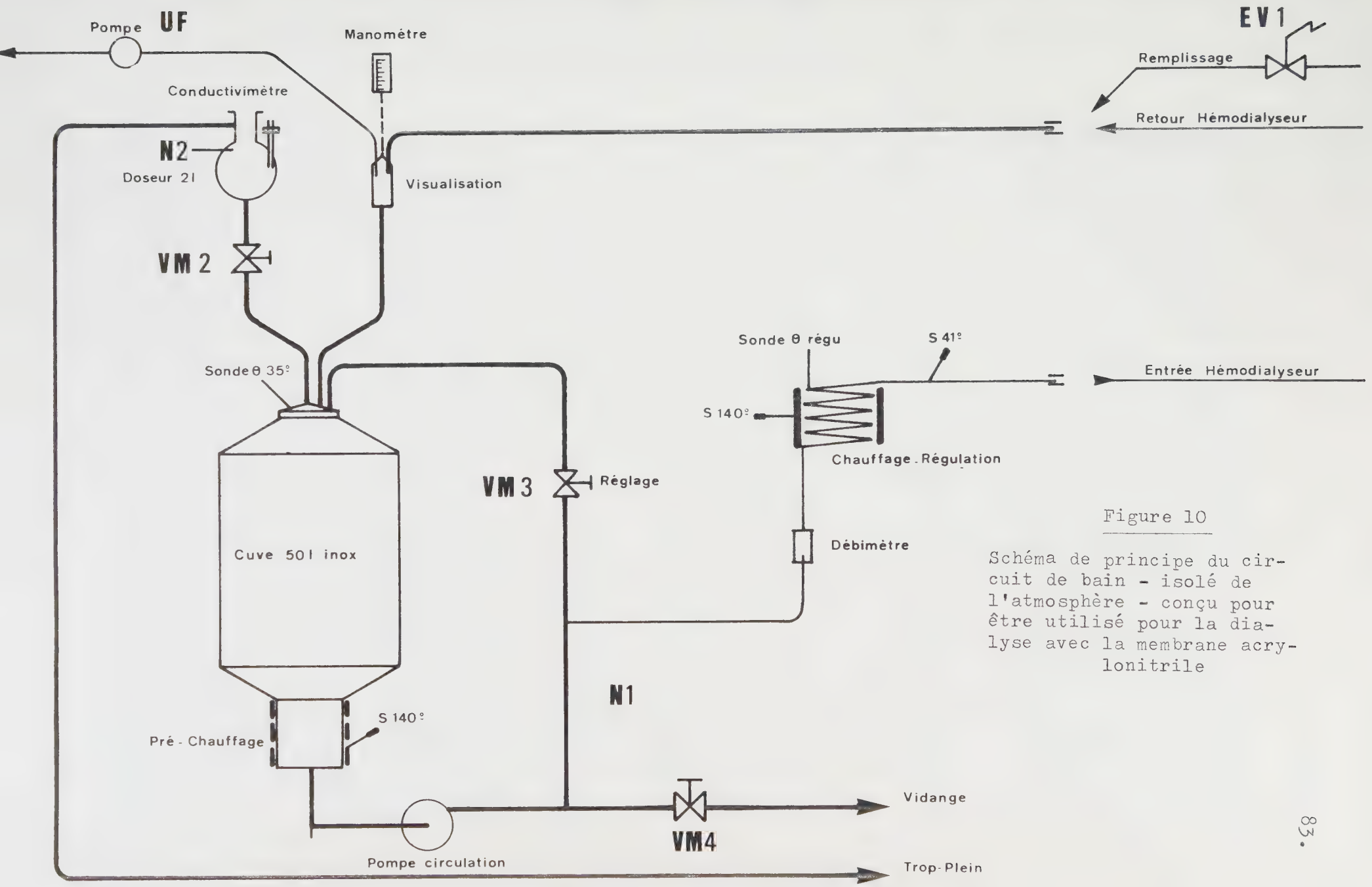


Figure 10

Schéma de principe du circuit de bain - isolé de l'atmosphère - conçu pour être utilisé pour la dialyse avec la membrane acrylonitrile

avec précision. La pression régnant dans la cuve est constamment affichée sur un manomètre. Pour un débit d'ultrafiltration nul elle est égale à la somme algébrique de la pression hydrostatique du circuit sanguin et des pressions osmotique et oncotique du sang. Pour une vitesse de la pompe donnée, la pression dans le circuit du dialysat - varie toujours parallèlement à la pression sanguine, mais avec un écart plus grand, si bien qu'il n'est pas indispensable d'afficher en permanence la pression du circuit sanguin. Les pressions transmembranaires nécessaires pour obtenir l'ultrafiltration désirée sont si faibles (quelques dizaines de mm Hg) que souvent la pression dans la cuve est positive.

La stérilisation de l'appareil se fait par la chaleur. (vapeur d'eau). Une fois par mois il est soumis à une stérilisation par le formol.

4.1.3 Choix de la stratégie

Dans le choix de notre stratégie clinique nous avons tenu compte des arguments suivants :

1°- les "toxines" urémiques importantes à enlever ont un poids moléculaire relativement élevé (d'après SCRIBNER et coll. entre 300 et 5000).

2°- la moins bonne élimination de petites molécules serait sans conséquence pathologique et peut même être bénéfique à l'égard de certaines petites molécules (vitamines, acides aminés) dont la déperdition serait nocive à long terme.

3°- la clearance de la vitamine B12 (P.M. 1355) - choisie par nous comme représentative des "moyennes molécules" - du rein artificiel équipé d'acrylonitrile est plus que double de celle du modèle standard : on peut donc s'attendre à obtenir une élimination égale de "moyennes molécules" en réduisant de moitié la durée de dialyse avec acrylonitrile par rapport au protocole conventionnel.

Si la durée hebdomadaire a été réduite de moitié la fréquence des séances n'a pas été modifiée par rapport au programme antérieur.

Puisque pour les molécules dont le P.M est inférieur à celui de la vitamine B12 le rapport entre les perméabilités de l'acrylonitrile et de la Cuprophan s'approchent de 1 il faut s'attendre à une élévation du taux plasmatique de ces molécules chez les malades dialysés, 5 heures au lieu de 10 heures. Par contre les molécules à PM. > 1355 seront mieux éliminées

en 5 heures à travers l'acrylonitrile qu'en 10 heures à travers la Cuprophan.

Non seulement la réduction du temps mais aussi le bain en circuit fermé, indispensable pour le contrôle de l'ultrafiltration, est responsable d'une moindre élimination de petites molécules. L'utilisation de 40 L en 5 heures - au lieu de 300 L de bain en 10 heures - équivaut à un débit de bain en circuit ouvert d'environ 130 ml/mn et a le même effet sur la conservation de petites molécules que le "low flow". La recirculation à plus grand débit - 500 à 800 ml/mn vise seulement à "balayer" les couches limites. Un avantage supplémentaire du circuit de bain fermé est la possibilité d'étudier après la fin de la dialyse le contenu de la cuve, véritable urine artificielle. On peut connaître avec précision la quantité nette des solutés transférés. L'étude analytique de ce dialysat devrait permettre un jour la détermination exacte de la nature des toxines urémiques.

Le tableau XIII indique les principaux paramètres du protocole des 5 malades. Des variations de protocole en cours d'année ont permis d'évaluer l'influence du temps et des débits sur les résultats cliniques de cette expérience.

TABLEAU XIII

Malade	durée séance	fréquence par semaine	bain	Abord vascul.
J.I..	5 H	3 x	40 L	fistule a-v
	6 H ½	3	40 L	Qs non mesuré
	5 H	3	2x40L	
(obs. I)	5 H	3	40 L	Qs:200 ml/mn
M.F. G..	5 H	3 x	40 L	anse a-v
	6 H ½	3	40 L	thromboses en juin
	5 H	3		
(obs.2)	5 H	3	2x40L	Qs non mesuré
			40 L	Qs=200 ml/mn
A.M. N..	5	2 x	40 L	shunt externe Qs non mesuré
(obs.3)	5	2	40 L	Qs: 200 ml/mn
L.C.Z..	5	2 x	40 L	shunt externe Qs non mesuré
(obs.4)	5	2	40 L	Qs:200 ml/mn
J.L...	5	2 x	60 L	fistule a-v Qs non mesuré
(obs. 5)	5	2	60 L	Qs: 200 ml/mn

Protocole de traitement des 5 malades traités par dialyse avec la membrane d'acrylonitrile

4.2 Résultats

4.2.1 Résultats cliniques

Les 5 malades ayant fait l'objet de cet essai clinique sont tous vivants et en bon état général au terme de la période d'observation d'un an.

L'évolution dlinique pendant cette période est rapportée ci-dessous.

OBSERVATION 1 - Mr J.I....

Un hyperparathyroïdisme radiologiquement évident depuis 1971 est au premier plan du tableau clinique ; il explique sans doute à la fois l'asthénie qui persiste et le prurit particulièrement tenace. Une biopsie de la crête iliaque confirme la sévérité des lésions osseuses. Une parathyroïdectomie est décidée dès novembre 1972 mais n'aura lieu qu'en février 1973.

Le diabète est stable pendant toute l'année de cette expérience - les doses d'insuline n'ont pas été modifiées.

Il n'y a pas de signes cliniques d'artérite, la neuropathie ne s'aggrave pas cliniquement. L'état cardio vasculaire est satisfaisant. Comme auparavant le malade travaille à mi-temps.

OBSERVATION 2 - Mme M.F.. G.

Mme G ... va bien à la fin de l'année du traitement sur la membrane d'acrylonitrile.

La persistance des métrorragies, déjà un problème ancien, conduit à une deuxième tentative de création de synéchies utérines en avril 1972, avec succès cette fois-ci. Néanmoins l'anémie, mal tolérée, se reproduit rapidement après des fréquentes transfusions qui ne peuvent être évitées.

Le début de l'été a été troublé par les thromboses répétées de l'anse artério-veineuse ; un rétrécissement vasculaire serré en aval de l'anastomose veino-veineuse a dû être remplacé par un nouveau greffon (Professeur Agrégé LACOMBE).

Fin juillet la malade rentre en urgence pour hémorragies digestives (melaena et hématémèse).

Le transit gastro-duodénal ne révèle pas de lésions. La fibroscopie par contre montre des érosions hémorragiques de la muqueuse du bulbe sans ulcère vrai.

La malade sort avec un traitement anti-ulcéreux le 17 août 1972. Les hémorragies ne se reproduisent plus.

Elle va bien ensuite : il n'y a pas de complications cardio-vasculaires, neurologiques ou autres.

Il faut noter cependant un incident provoqué par une erreur de manipulation : une hémolyse aiguë s'est produite au cours d'une séance de dialyse en octobre 1972, à l'occasion de laquelle une exsanguino-transfusion a été faite.

La malade est sortie le lendemain au lieu de sortir le soir même.

OBSERVATION 3 - Mme A-M., N...

Mme N ... est en bon état général tout le long de l'année 1972. Il existe cependant une anémie intense, avec splénomégalie - remarquablement bien tolérée sur le plan clinique.

Aucun autre fait à signaler quant à l'état clinique de cette malade qui assume tout à fait normalement ces tâches de mère de famille.

OBSERVATION 4 - Mme L., C-Z..

Cette femme, très active, est en excellent état général; elle travaille à temps complet et, étant veuve, est seule pour élever ses enfants.

Le principal problème pour cette malade est le retour de ces règles - elle était spontanément aménorréique avant - se traduisant rapidement par des ménorragies. La majoration de l'anémie paraît en rapport avec celles-ci. Un traitement par progestagènes a été institué.

Par ailleurs l'examen physique est strictement normal.

OBSERVATION 5 - Mme J.L...

Une surcharge hydro-sodée itérative - cette malade qui ne suit aucun régime prend 4 à 5 kg entre deux séances de dialyse - est à l'origine d'une hypertension artérielle mal contrôlée.

En juillet 1972 la malade manifeste une hépatite virale dont les signes cliniques régressent en quelques mois.

Fin octobre elle est hospitalisée pour un état fébrile avec douleurs lombaires gauche. Une néphro-urétérectomie gauche est faite le 9.11.72.

Les suites opératoires sont simples mais elle est anurique depuis l'intervention : l'orifice urétéral droit n'a pu être cathétérisé.

A la fin de la période d'un an Mme J.L.. est frappée par un glaucome aigu consécutif à une thrombose de la veine centrale de la rétine.

Il n'existe pas de signes cliniques de neuropathie. La malade a, durant cette année, travaillé par intermittence mais à temps complet.

Les 4 malades qui ont été traités précédemment sur Cuprophan ont apprécié le raccourcissement de la durée des dialyses. Ils n'ont pas ressenti la fatigue post-dialyse, habituelle après des séances de dix heures. Tous disent avoir meilleur appétit et être moins fatigué.

4.2.2 Résultats biologiques

Comme prévu, les taux plasmatiques de l'urée et de la créatinine se sont rapidement élevés au début de l'expérience avec la membrane en acrylonitrile, pour atteindre un plafond situé environ 50 % au-dessus des valeurs de référence (chaque malade sert d'auto-témoin : la valeur de référence est le taux moyen habituel pendant le traitement au Cuprophan).

Les figures 11, 12, 13, 14 et 15 indiquent pour les 5 malades les variations de ces taux au cours de l'année de cette expérience.

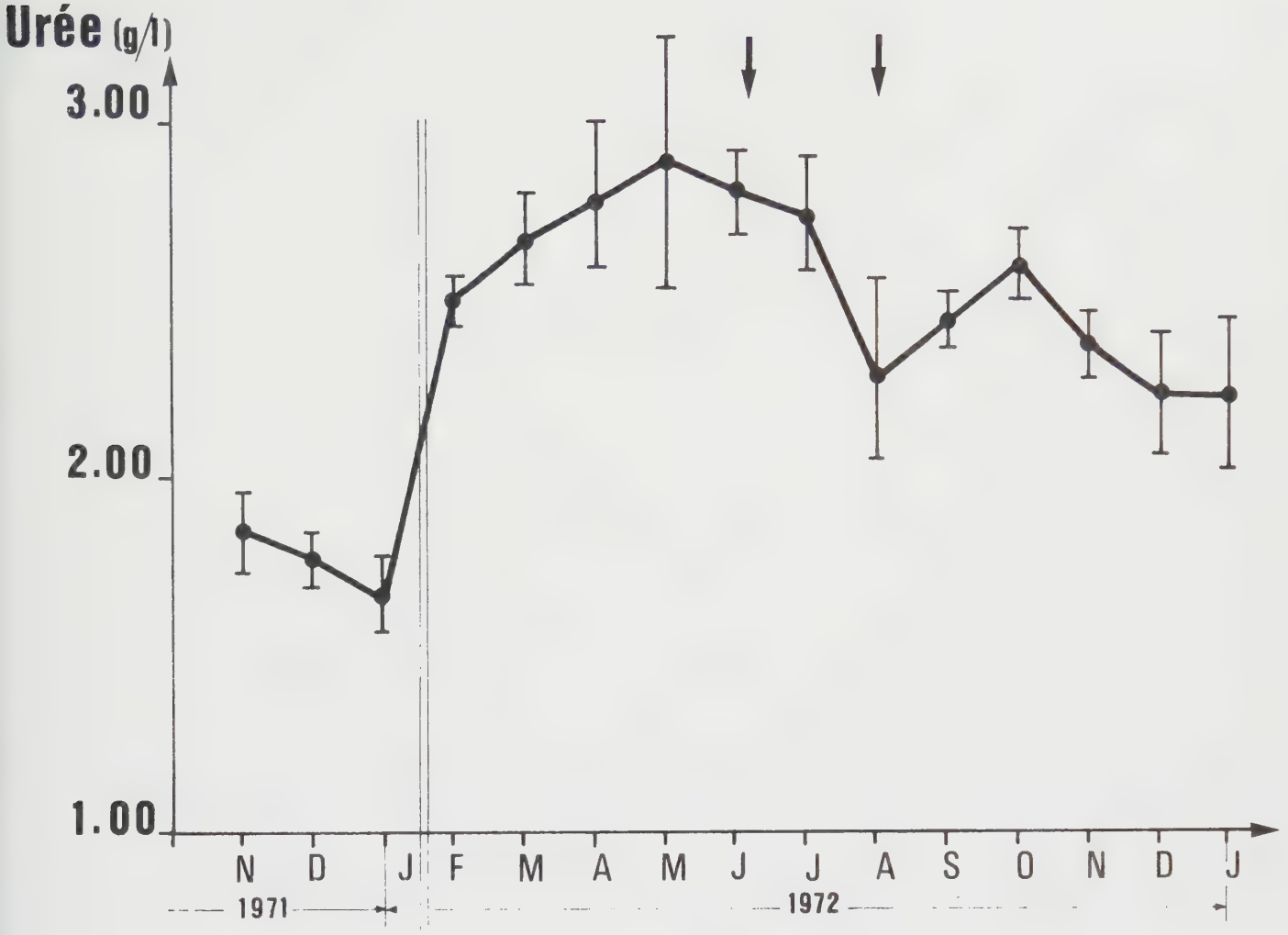
Figures 11, 12, 13, 14 et 15

Variations des taux plasmatiques de l'urée et de la créatinine au cours de l'année

(moyennes des valeurs prédialyse de chaque mois)

Figure 11

J.I. (Obs1) CONCENTRATIONS PLASMATIQUES



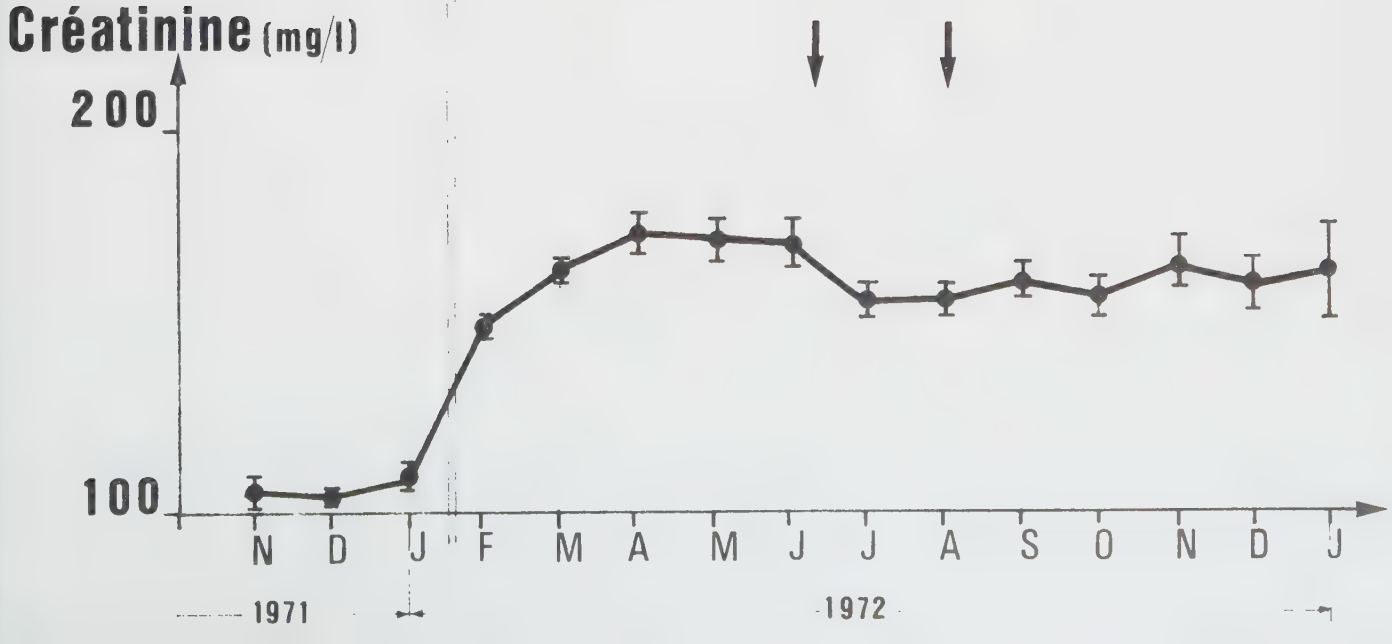


Figure 12

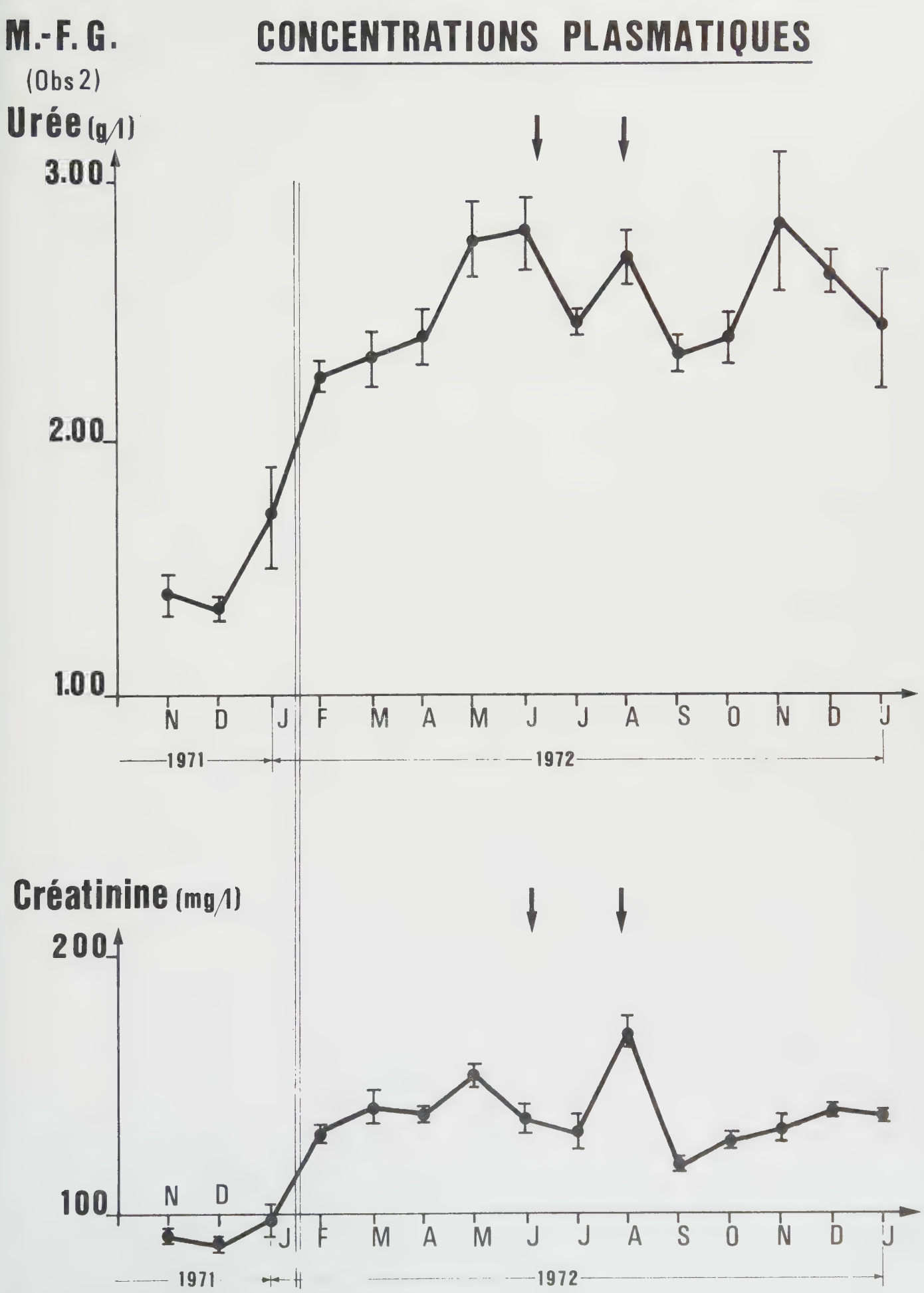

M.-F. G.
(Obs 2)
CONCENTRATIONS PLASMATIQUES
Urée (g/l)
3.00
2.00
1.00
N D J F M A M J J A S O N D J
1971
1972
Créatinine (mg/l)
200
100
N D J F M A M J J A S O N D J
1971
1972

Figure 13

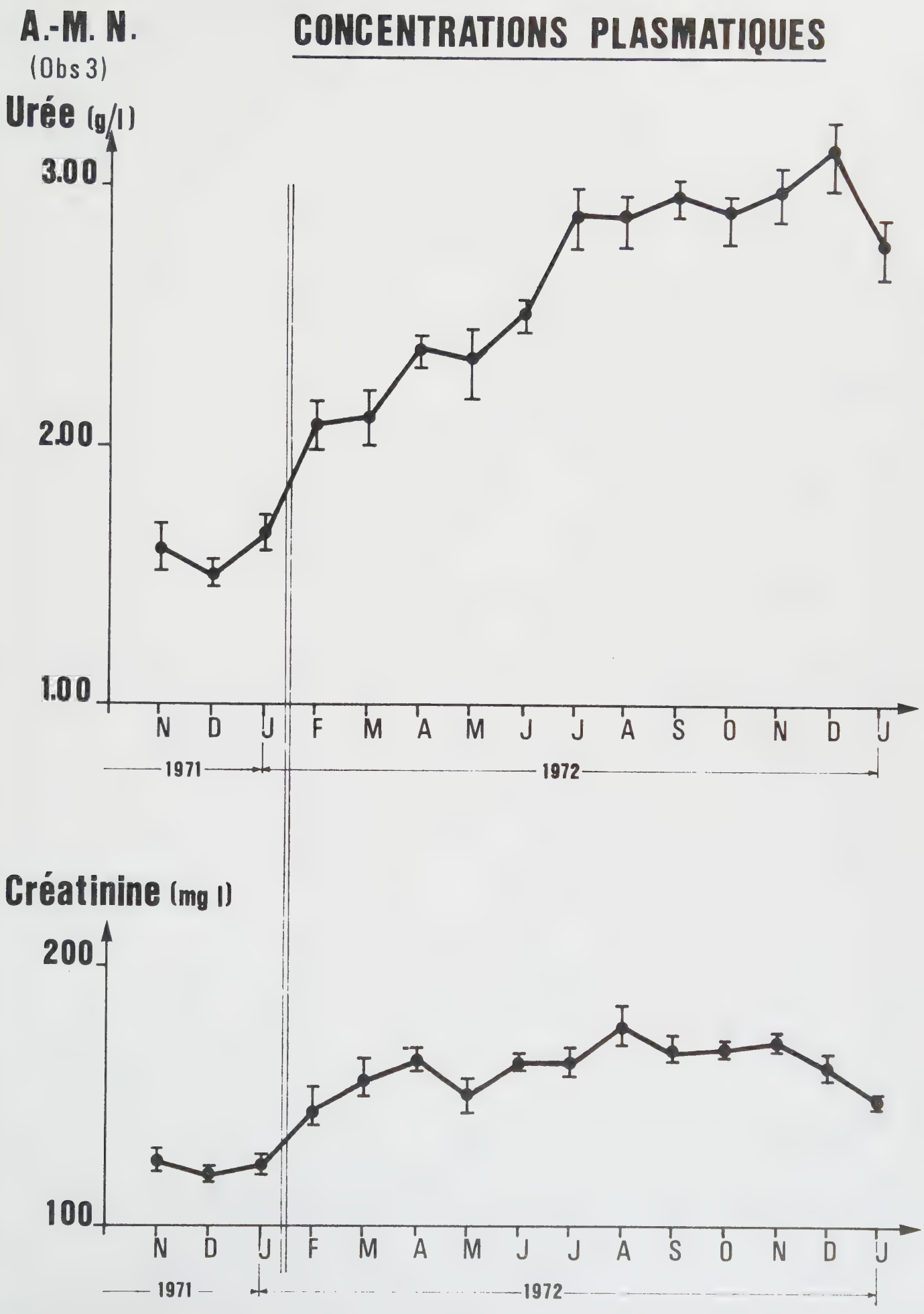

A.-M. N.
(Obs 3)
CONCENTRATIONS PLASMATIQUES
Urée (g/l)
3.00
2.00
1.00
N D J F M A M J J A S O N D J
1971
1972
Créatinine (mg l)
200
100
N D J F M A M J J A S O N D J
1971
1972

Figure 14

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

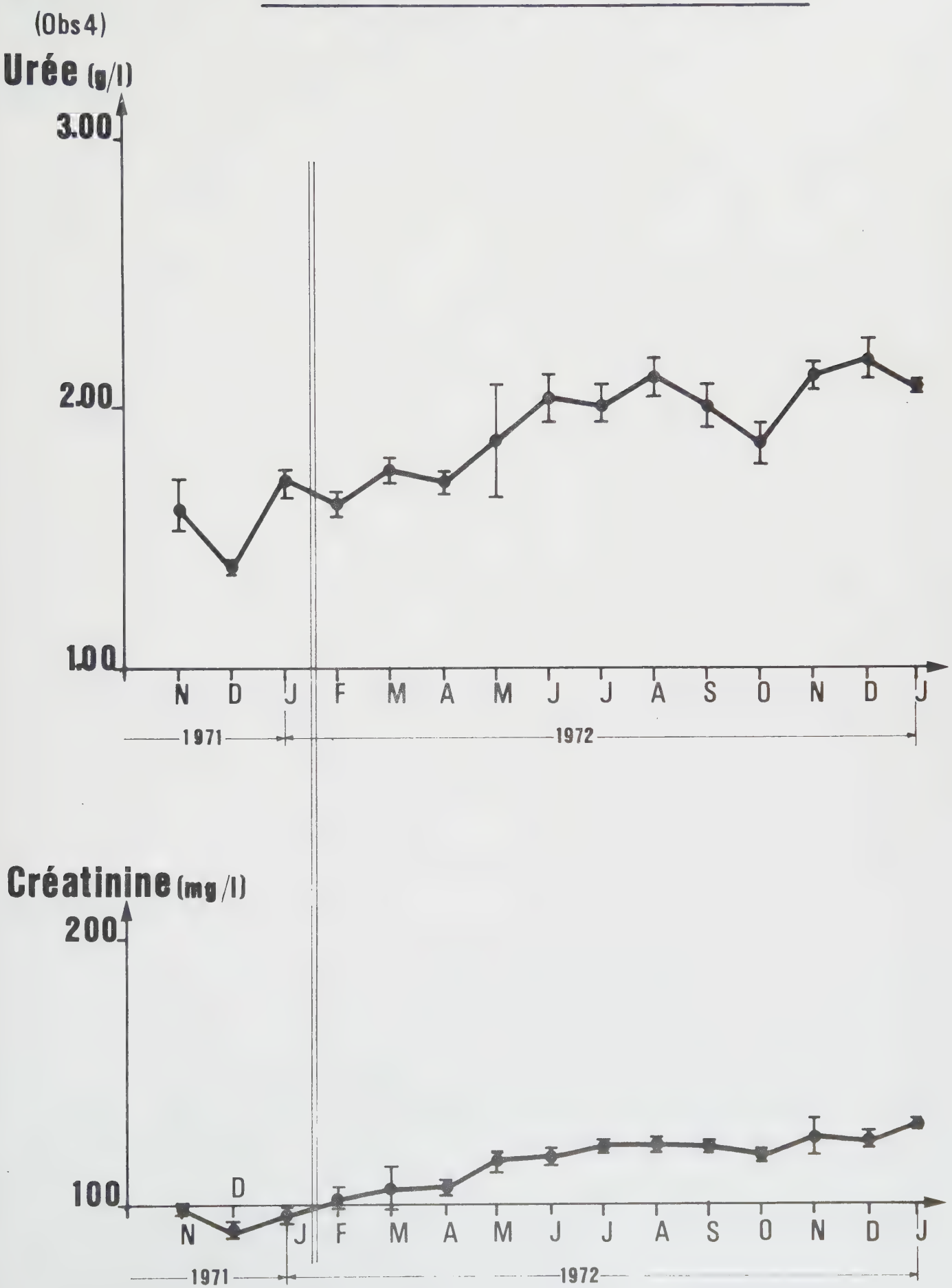
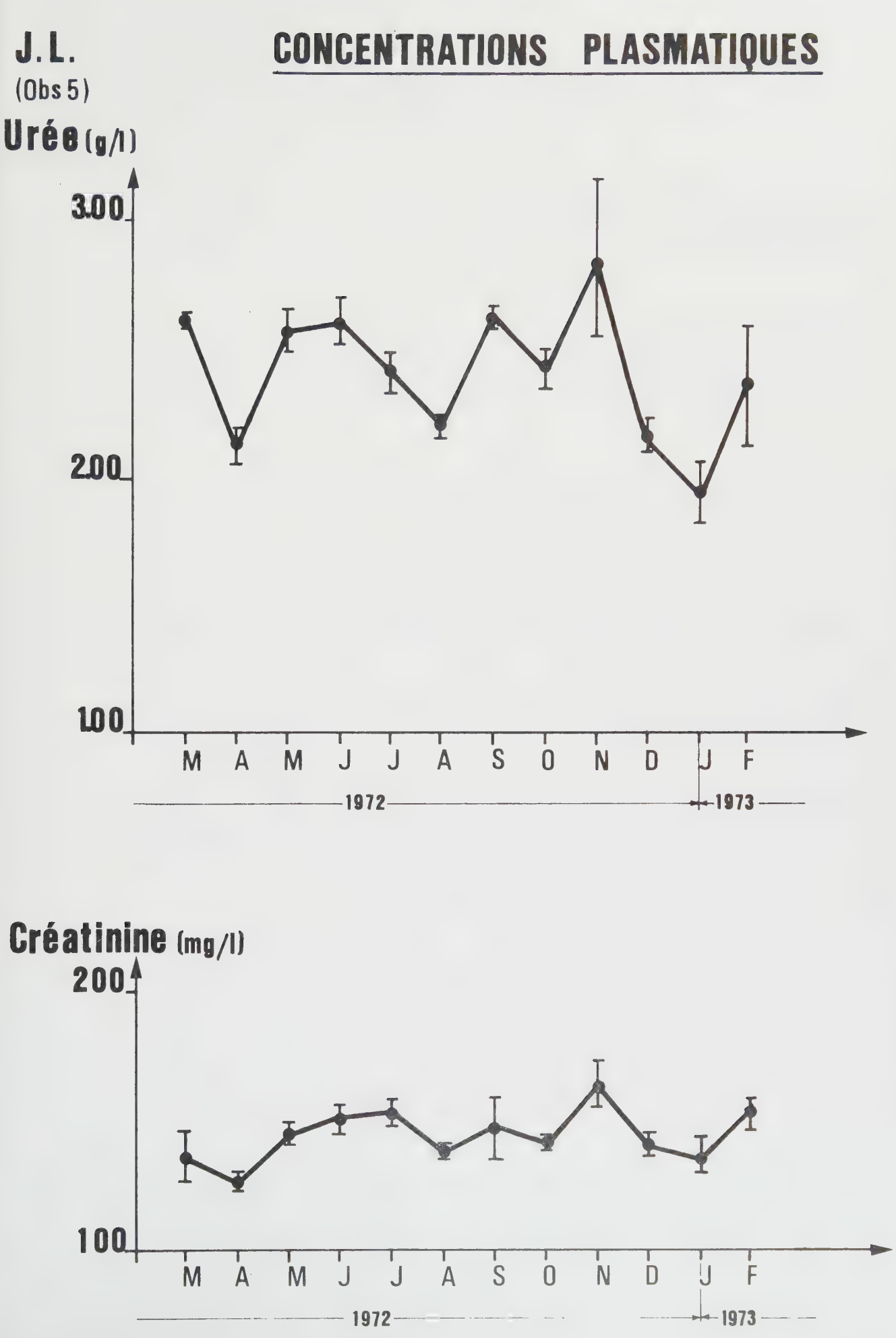


Figure 15


J.L.
(Obs 5)
CONCENTRATIONS PLASMATIQUES
Urée (g/l)
3.00
2.00
1.00
M A M J J A S O N D J F
1972
1973
Créatinine (mg/l)
200
100
M A M J J A S O N D J F
1972
1973

Dans les observations 1 et 2 plusieurs changements de protocole sont intervenus. Au 5e mois alarmés par la baisse de la V.C.N. nous avons allongé le temps de dialyse de 30 % (6 heures ½ au lieu de 5 heures).

Après deux mois nous avons voulu évaluer l'influence des débits : la durée des séances a été de nouveau ramenée à 5 heures mais le volume du dialysat a été doublé (changement de bain au milieu de la séance).

Trois mois plus tard enfin nous sommes revenus au protocole initial mais avec un débit de sang contrôlé à 200 ml/mn alors que pendant les mois précédents, ce débit, quoique non mesuré, avait certainement été fréquemment inférieur à 150 ml/mn.

Pour une malade (obs. 2 Mme M.F. G..) il faut noter la répercussion inévitable des événements cliniques :

- la thrombose de l'anse saphène nous a contraint à supprimer des séances de dialyses (juin 72)

- l'hémorragie digestive a dû obligatoirement influencer les taux d'urée sanguine (fin juillet, début août).

L'élévation de l'uricémie était de 30 % en moyenne par rapport aux valeurs initiales, sans que des crises de goutte soient survenues.

Le tableau XIV indique les variations du G.S.A. chez nos 5 malades. Il faut noter que la malade J.L.. (obs.5) n'était pas dialysée avant le programme acrylonitrile.

TABLEAU XIV

	Avant ANG		G S A 1er semestre	3e trimestre	4e trimestre
Obs.1 J.I.	GSA mg/ 100ml	0,25	0,44	0,33	0,52
Obs.2 M.F.G..		0,30	0,43	0,27	0,55
Obs.3 A.M.N..		0,87	0,89	0,68	1,19
Obs.4 L.C.Z..		0,25	0,18	0,15	0,29
Obs.5 J.L ..		1,06	0,78	0,31	0,26

Plus inquiétante est l'élévation de la phosphorémie (sans modification notable de la calcémie), en moyenne de 70 %. Un projet pour favoriser la captation des phosphates par l'hydroxyde d'aluminium introduite dans le bain de dialyse est à l'étude.

Etude hématologique

Pendant les 2 premiers mois de notre expérience une étude hématologique a été faite d'une part pour dépister d'éventuelles modifications au cours de la séance de dialyse d'autre part pour observer l'effet à moyen terme de cette nouvelle membrane d'hémodialyse.

Au cours des séances de dialyse a été observé :

- une chute transitoire des leucocytes mais dans 13/20 cas une baisse des polynucléaires éosinophiles
- aucune modification du nombre des hématies, ni de l'hémoglobine plasmatique

- une chute précoce des plaquettes (4 sur 30 examens) non spécifique du circuit en acrylonitrile car cette chute est une constatation fréquente dans d'autres circulations extra-corporelles.

- les facteurs de l'hémostase, résumés dans le tableau XV, ne se modifient que peu au cours des deux mois d'étude.

Seule est à signaler la baisse du facteur VIII dont le taux était élevé initialement comme dans toute insuffisance rénale chronique.

TABLEAU XV

Modifications hématologiques au cours de la séance d'hémodialyse avec la membrane AN.69, 1 m2 x 5 h
(4 malades - 33 dialyses)

Agrégation des plaquettes induite par :	
Collagène	Sans modification
ADP 2	Sans modification
ADP 0,5	Légèrement augmentée
Rétention des plaquettes sur billes de verre	Demeure basse
Fibrinogène	Sans modification
Facteur V	Sans modification
Produits de dégradation de la fibrine	Sans modification significative

Il ne peut , bien entendu, s'agir d'une filtration du facteur VIII dont l'activité est supportée par une très grosse molécule protéique.

L'hémo compatibilité de la membrane acrylonitrile paraît donc excellente.

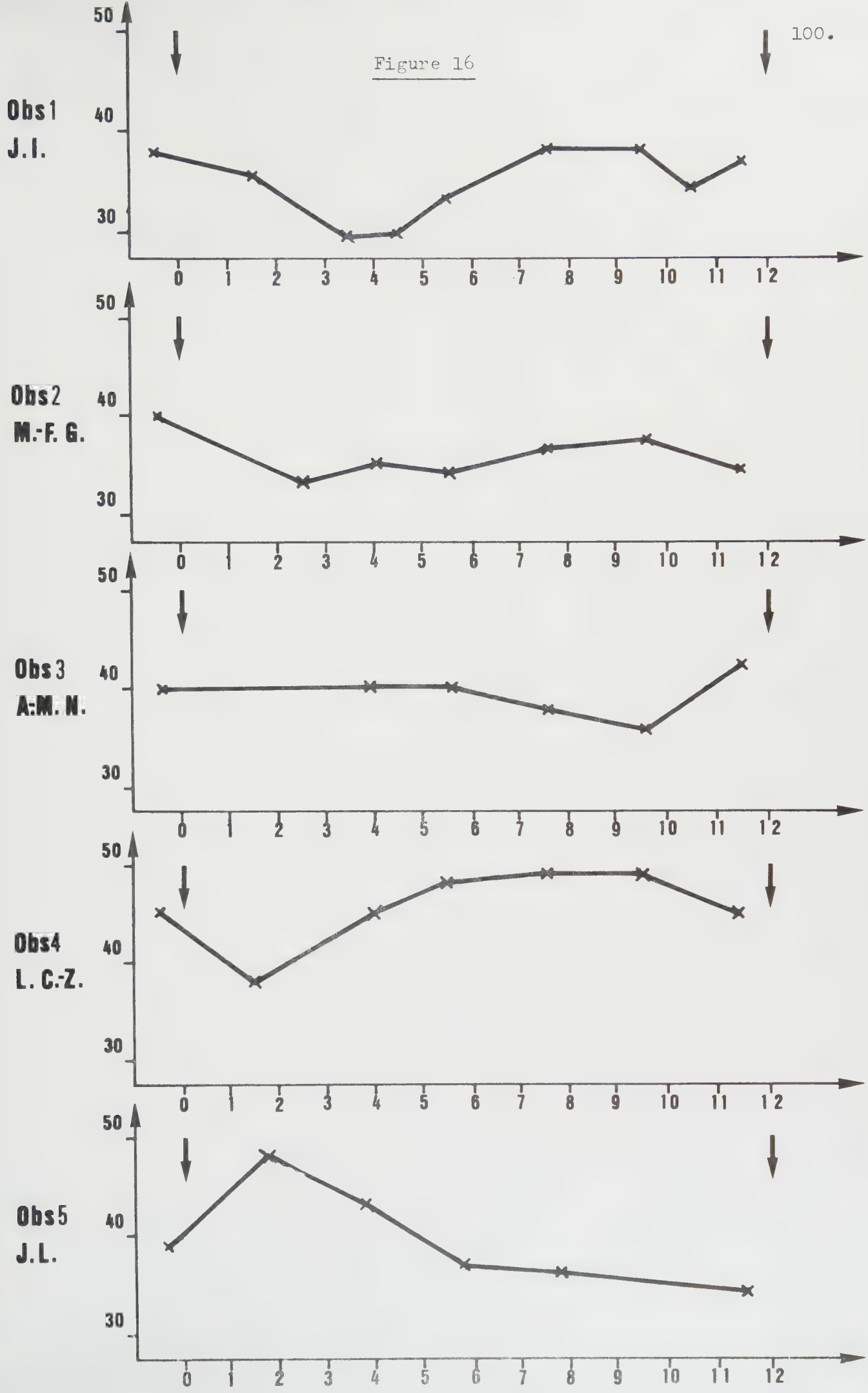
4.2.3 La vitesse de conduction nerveuse (V.C.N.)

La vitesse de conduction nerveuse (V.C.N) mesurée sur le nerf sciatique poplité externe (S.P.E.) a été surveillée de façon rigoureuse. La figure 16 montre l'évolution de ce paramètre chez les 5 malades. Les valeurs chiffrées sont indiquées dans les tableaux XVI, XVII, XVIII, XIX et XX.

Figure 16

Evolution de la V.C.N. chez les cinq malades traités durant l'année de l'expérience

Figure 16


Obs1
J.I.
Obs2
M.-F. G.
Obs3
A:M. N.
Obs4
L. C.-Z.
Obs5
J.L.
50
40
30
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Au total chez les 4 malades traités précédemment sur Cuprophan la V.C.N. était à la fin de notre expérience sensiblement égale à sa valeur initiale.

TABLEAU XVI - Evolution de la V.C.N. chez J.I.. (Obs.1)

OBS. 1 J.I ...

Date	V.C.N.
19.5.70	32 m/sec
2.11.71	38
28.3.72	35,5
19.5.72	29
30.6.72	33
13.9.72	38
16.11.72	31
4. 1.73	34

TABLEAU XVII - Evolution de la V.C.N. chez M.F. G...(Obs.2)

OBS. 2 M.F. G...

Date	V.C.N.
3.8.1966	41 m/sec
29.11. 66	38
15. 4. 69	33
20. 5. 70	40
16. 9. 70	37
6. 4. 71	44
22.12. 71	40,5
10. 3. 72	36
26. 5. 72	34,5
21. 7. 72	34
12. 9. 72	36
9.11. 72	37
1. 2. 73	34

TABLEAU XVIII - Evolution de la V.C.N. chez A.M. N...(Obs.3)

OBS. 3 - A.M. N ...

Date	V.C.N.
16.12.69	40,5 m/sec
17. 2.70	42
15. 5.70	35,5
8. 9.70	40
22. 3.71	38
26.11.71	42
21. 3.72	40
24. 5.72	40
18. 7.72	40
4. 9.72	38
16.11.72	36
4. 1.73	42
27. 3.73	38

TABLEAU XIX - Evolution de la V.C.N. chez L.C.Z.. (Obs.4)

OBS. 4 - L.C.Z..

Date	V.C.N.
11.2.71	51 m/sec
15.10.71	45
29. 3.72	39
26. 5.72	45
24. 7.72	48
13. 9.72	49
12.11.72	49
12. 1.73	45

TABLEAU XX - Evolution de la V.C.N. chez J.L.. (Obs.5)

OBS. 5 - J.L...

Date	V.C.N.
20.3.72	39,5 m/sec
30.5.72	48
19.7.72	43
15.9.72	37
16.11.72	36
15.3.73	34

5. DISCUSSION

Notre expérience avec la nouvelle membrane de dialyse à base d'acrylonitrile est l'aboutissant de l'évolution des conceptions en matière d'hémodialyse au cours des dernières années.

En effet, sous l'influence de SCRIBNER et coll., l'idée s'est imposée que l'efficacité de la dialyse n'est pas parfaitement reflétée par l'épuration de l'urée, de la créatinine ou autres petites molécules, mais qu'elle dépend d'une élimination suffisante de substances toxiques de poids moléculaire moyen (350 à 5000).

Il existe une différence essentielle entre petites et "moyennes" molécules quant à leurs caractéristiques de transfert de masse à travers les membranes de dialyse existantes.

La clearance de petites molécules - pour lesquelles les résistances "sang" et "bain" (Rs et Rd) sont importantes par rapport à la résistance membranaire (Rm) - varie avec les débits Qs et Qd : l'élimination de ces petites molécules est donc "débit dépendant" ("flow dependent"). A l'inverse, la dialyse des "moyennes molécules" - Rs et Rd étant négligeables devant la résistance membranaire élevée (*) - dépend relativement peu des débits (non flow dependent).

L'élimination de ces molécules à travers les membranes conventionnelles ne dépend donc que de la surface de dialyse mise en jeu et de la durée hebdomadaire de traitement.

Ces considérations conduisent à exiger, pour prévenir la survenue d'une polynévrite, une durée hebdomadaire de dialyse élevée ou une augmentation de la surface efficace du dialyseur.

(*) Il faut noter que la clearance Cl est limitée par le plus petit des trois paramètres : Qs, Qd et A Ko.

Ces mêmes considérations amenaient à souhaiter la synthèse d'une membrane ayant une perméabilité élevée pour les "moyennes molécules". La membrane d'acrylonitrile, fabriquée par Rhône Poulenc, paraissait répondre à ce désir.

En effet les mesures in vitro indiquaient une perméabilité pour la vitamine B12 (P.M. 1355) 4 fois supérieure à celle de la Cuprophan. Sur la membrane placée dans une structure de soutien du type RP 1 d, le rapport des clearances pour cette même molécule est de 2.

C'est en fonction de ces données que nous avons choisi de réduire de moitié la durée hebdomadaire de dialyse des malades soumis à un essai d'un an, en adoptant l'hypothèse que l'épuration des moyennes molécules serait inchangée, tandis que l'épuration de molécules de PM < 1355 serait plus faible. Ainsi, les taux de l'urée sanguine et de la créatininémie, notamment, s'élèveraient conformément aux prévisions, mais les travaux antérieurs de SCRIBNER et coll. ont montré l'inocuité de cette élévation.

Les résultats obtenus ont été en accord avec les hypothèses de travail :

- l'état général est resté bon ou s'est même amélioré, malgré l'augmentation des taux plasmatiques de l'urée et de la créatinine.

- la V.C.N. est restée inchangée, témoignant d'une épuration adéquate des molécules moyennes. Néanmoins, dans 2 observations, la V.C.N. s'est transitoirement abaissée.

Cette constatation nous a amenés à modifier le protocole de dialyse ; grâce à ces modifications, nous avons pu évaluer l'influence de ces paramètres (durée de dialyse, débit de bain Qd et débit de sang (Qs) sur l'évolution de la V.C.N. Nous pensons pouvoir dire que l'élimination des molécules responsables de la neurotoxicité urémique dépend à la fois des débits (Qs et Qd), de la surface et de la durée de dialyse.

Ces résultats s'expliquent par le fait que la résistance membranaire de l'acrylonitrile vis-à-vis des molécules moyennes est comparable à celle de la Cuprophan vis-à-vis des petites molécules.

Notre essai clinique permet de conclure à la possibilité de réduire la durée de dialyse sans en altérer la qualité en

utilisant une membrane dotée d'une perméabilité élevée pour les "moyennes molécules". Si l'on désire écourter encore la durée de chaque séance, deux voies sont possibles :

- la mise au point de membranes de dialyse encore plus perméables que l'acrylonitrile

- l'optimisation des dialyseurs, visant à augmenter la surface de dialyse efficace et à exploiter au maximum les propriétés dialytiques de la membrane.

6. PROSPECTIVE

L'utilisation d'une nouvelle membrane d'hémodialyse ouvre des perspectives fascinantes tant dans le domaine pratique que dans le domaine théorique.

Sur le plan pratique elle laisse espérer la possibilité de réaliser une dialyse efficace, même chez des malades dépourvus de toute fonction rénale résiduelle, au prix de 2 à 3 heures de dialyse 3 fois par semaine. La limite inférieure de la durée de chaque séance n'est plus déterminée par des contraintes techniques, mais par la relative lenteur de diffusion des solutés dans l'organisme humain. Une dialyse plus courte encore ne pourrait être réalisée qu'avec un rythme quotidien des séances.

Cette réduction de la durée de dialyse est certainement le progrès le plus attendu par tous les malades dialysés et elle devrait permettre d'étendre encore les indications de la dialyse à domicile.

Sur le plan théorique l'utilisation d'une nouvelle membrane et d'un circuit fermé offre des possibilités de recherches entièrement nouvelles dans le domaine de la toxicité urémique : l'étude analytique du bain recueilli en fin de dialyse, combinée à l'utilisation de membranes à perméabilité différente, confrontées aux données cliniques, devrait permettre d'isoler un jour la ou les substances responsables de la toxicité urémique.

Cette connaissance pourrait nous guider dans le choix de la membrane de dialyse "idéale" et peut être même ouvrir de nouvelles voies dans le traitement de l'urémie chronique.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Une membrane synthétique à base de polyacrylonitrile mise au point dans les Laboratoires de la Société "RHONE-POULENC", a fait l'objet d'une étude clinique à long terme portant sur cinq malades traités par hémodialyse périodique.

Cette membrane est placée dans une structure de soutien empruntée au module standard (rein à plaques à usage unique). Le bain de dialyse circule en circuit fermé à partir d'une cuve de 50 litres, isolée de l'atmosphère. Le contenu de la cuve permet la mesure exacte des transferts de masse.

Une nouvelle stratégie clinique - la durée de dialyse est réduite de moitié - résulte de la haute perméabilité membranaire ; elle a été choisie en tenant compte, d'une part, de la connaissance du spectre de perméabilité de la membrane acrylonitrile en fonction du poids moléculaire et de l'extrapolation des résultats connus pour la Cuprophane, d'autre part, de la "théorie des moyennes molécules" de SCRIBNER et Coll. dont les points principaux sont :

- le rôle dans la toxicité urémique de molécules encore inconnues, mais d'un poids moléculaire supérieur à 300 (de 300 à 2 000) ;

- l'inocuité relative d'un taux plasmatique élevé de l'urée et de la créatinine, exemples de petites molécules et l'intérêt de la conservation d'autres petites molécules, comme les acides aminés et certaines vitamines, dont la déperdition chronique risquerait d'être pathogène (expérience du "Low-flow").

D'autres paramètres, tels que le poids du malade, sa fonction rénale résiduelle, la fréquence des séances de dialyse, le débit de sang, ont été pris en compte, aussi bien pour établir ou modifier la stratégie clinique, que pour interpréter les résultats qui ne dépendent pas seulement de la perméabilité membranaire.

C'est grâce à des modifications, par exemple des débits, au cours de cette expérience, que l'effet de ces autres paramètres a pu être étudié.

A l'issue de la période d'observation d'un an, les malades sont retournés sur un programme standard Cuprophane à titre d'épreuve témoin.

Cet essai clinique a donné les résultats suivants :

- Après un an de traitement sur ce programme, les cinq malades sont en bon état général, ont une activité socio-familiale quasi normale ; la tolérance des séances est excellente et leur courte durée hautement appréciée.

- les taux moyens plasmatiques de l'urée et de la créatinine s'élèvent d'environ 50 % . Cette élévation n'a cliniquement aucune traduction pathologique.

- la vitesse de conduction nerveuse (VCN) est au terme de la période d'observation, normale ou inchangée par rapport aux valeurs initiales.

Nos résultats appuient l'hypothèse des moyennes molécules et montrent la nécessité d'une réévaluation de certains critères classiques d'efficacité du traitement par hémodialyse.

La notion d'efficacité d'une séance de rein artificiel en termes de décroissance du taux plasmatique de l'urée et de la créatinine (urée et créatinine avant et après dialyse) est insuffisante, car il n'existe pas de corrélation fidèle entre l'élimination de ces petites molécules et celle des "moyennes molécules" responsables de la toxicité urémique.

Il nous paraît préférable d'employer la notion de clearance intégrée (ou clearance hebdomadaire) pour ces molécules de poids moléculaire "moyen". La valeur de cette clearance, exprimée en litres/semaine, est fonction du spectre de perméabilité de la membrane et peut être calculée, pour un appareillage donné, à partir de la mesure du transfert de molécules de poids moléculaire analogue, telles que la Vitamine B12 (PM=1355).

La clearance hebdomadaire assurant une dialyse efficace est celle qui permet le maintien d'un bon état général et, d'une vitesse de conduction nerveuse normale, paramètre le plus précieux pour mesurer la qualité du traitement par hémodialyse périodique.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : J. CROSNIER

Vu :

Le Doyen :

Signé : H. JEROME

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - BABB A.L., FARRELL P.C., UVELLI D.A. and SCRIBNER B.H.(1972)
Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs. vol.XVIII, 98.

2 - BABB A.L., MAURER C.J., FRY D.L., POPOVICH R.P. and RAMOS C.P. (1968)
Methods for the in vivo determination of membrane permeabilities and solute diffusivities.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.
vol. XIV, 25.

3 - BABB A.L., POPOVICH R.P., CHRISTOPHER T.G. and SCRIBNER B.H. (1971)
The genesis of the square meter hour hypothesis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs. vol.XVII, 81.

4 - BABB A.L., SCRIBNER B.H., CHRISTOPHER T.G., POPOVICH R.P. (1971)
Fluid mechanics, mass transfer and optimization studies of hemodialyzers.
Proceedings IVth Annual Contractors Conference, N.I.A.M.D., N.I.H., p.33.

5 - BABB A.L., FARRELL P.C. -
Fluid Mechanics, mass transfer and optimization studies of the hemodialysis Process. VI.
Proceedings of the Vth annual contractors conference NIAMD NIH, 1972, p.56.

6 - BALESTRI P.L., BIAGINI M., RINDI P. and GIOVANNETTI S.(1970)
Uremic toxins.
in Symposium on uremic toxins.
Arch. Intern. Med. 126, 843.

7 - BOEN S.T., MULINARI A.S., DILLARD D.H., SCRIBNER B.H. (1962)
Periodic peritoneal dialysis in the management of chronic uremia.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs VIII, 256.

8 - BOTTOMLEY S., PARSONS F.M., and BROUGHTON P.M.G. (1972)
The dialysis of non electrolytes through regenerated cellulose (Cuprophan).
I the effect of molecular size.
Journal of Applied Polymer, Science, vol.16, p.2115.

9 - BRUNNER F.P., GURLAND H.J., HARLEN H., SCHARER K., PARSONS F.M. (1972)
Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, II, 1971.
Proceedings of the European dialysis and transplant Association. Volume IX. 3.

10 - BRYAN Jr. F.A. (1972) - National dialysis registry report.
Proceedings Vth Annual contractors conference.
N.I.A.M.D. N.I.H., 1972, p.204.

11 - CATTELL W.R. - Advances in the design of artificial kidneys.
Bio-medical engineering (déc.1970), volume 5, n°12, p.580.

12 - CHRISTOPHER T.G., CAMBI V., HARKER L.A., HURST P.E., POPOVICH R.P., BABB AL. and SCRIBNER B.H. (1971)
A study of hemodialysis with lowered dialysate flow rate.
Trans. Amer. Soc. artif. Int. Organs.
vol. XVII, 92.

13 - COHEN B.D. - Guanidino succinic acid in uremia (1970).
In Symposium on uremic toxins.
Arch. Intern. Med. 126, 846.

14 - DALL'AGLIO P., BUZIO C., CAMBI V., ARISI L., MIGONE L.(1972)
Analysis of substances retained in uraemic sera.
Abstracts Vth international congress of nephrology - p.179, Mexico, 1972.

15 - EDSON H., KEEN M. and GOTCH F. (1972)
Comparative solute transport and therapeutic effectiveness of multiple point support and standard Kiil hemodialyzers.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs. vol.XVIII, 113.

16 - ESBACH J.W., FUNK D., ADAMSON J.W., KUHN J., SCRIBNER B.H. and FINCH C.A. (1967)
Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis.
New Eng. J. Med. 276-653.

17 - FUNCK, BRENTANO J.L., SAUSSE A., MAN N.K., GRANGER A., RONDON-NUCETE M., ZINGRAFF J., JUNGERS P. (1972)
Une nouvelle méthode d'hémodialyse associant une membrane à haute perméabilité pour les moyennes molécules et un bain de dialyse en circuit fermé.
Proceedings of the European dialysis and transplant association, vol.IX, 55.

18 - GOTCH F.A. (1971) - A study of relationship between dialyzer creatinine clearance and the hours of dialysis required per week for adequate chronic hemodialysis therapy.
Proceedings of the IVth Annual contractors conferences. NIAMD N.I.H, p.44.

19 - GOTCH F.A., AUTIAN J., COLTON C.K., GINN H.E., LIPPS B.J., LOWRIE E. (1972) - Evaluation of hemodialyzers.
in DHEW Publication N° (N.I.H) 72-103.
Washington U.S. Government Printing Office.

20 - HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J. et BACH J.F. (1971)
La transplantation rénale (théorie et pratique).
1 vol. Paris, Flammarion.

21 - HAMBURGER J., GRUNFELD J.P., XERRI A. et AUVERT J.
Néphrologie - Urologie -
La Pathologie Médicale de Pasteur Valléry-Radot et J. Hamburger, Paris 1970, Flammarion édit.

22 - HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., ANTOINE B., DUCROT H., FUNCK-BRENTANO J.L., MERY J.P. et MONTERA H. de
Néphrologie, 2 vol. 1799 p., Paris 1966, Flammarion édit.

23 - Von HARTITZSCH B., HOENICH N.A., SAMSON P., ERICKSON J., ASHCROFT R.A. and KERR D.N.S. (1973)
A clinical evaluation of the new dialysers.
Kidney International, vol.3., 35.

24 - HEGSTROM R.M., MURRAY J.S., PENDRAS J.P., BURNELL J.M., SCRIBNER B.H. (1962) - Two year's experience with periodic hemodialysis in the treatment of chronic uremia.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs. VIII, 266.

25 - HOROWITZ H.I. - Uremic toxins and platelet function.
In Symposium on uremic toxins.
Arch. Int. Med. 126, 823.

26 - JEBSEN R.H., TENCKHOFF H., and HONET J.C.
Natural History of uremic polyneuropathy and the effects of dialysis (1967).
New Eng. J.Med. 277, 327.

27 - KATZ A.L., HAMPERS C.L., and MERRILL J.P. (1969)
Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure.
Medicine 48, 333.

28 - KJELLSTRAND C.M., EVANS R.L., PETERSEN R.J., RUST L.W., SHIDEMAN J., BUSELMEIER T.J., and ROZELLE L.T. (1972)
Considérations of the middle molecule hypothesis.
Clinical Dialysis and transplant Forum 2
(in print).

29 - KJELLSTRAND C.M., PETERSEN R.J., EVANS R.L., BUSELMEIER T.J., ROZELLE L.T. (1972) - Prediction of middle molecule removal during hemodialysis.
Abstracts Vth International Congress of Nephrology p.32, Mexico, 1972.

30 - KJELLSTRAND C.M., PETERSEN R.J., EVANS R.L., SHIDEMAN J.R., SANTIAGO E.A., BUSELMEIER T.J., and ROZELLE L.T. (1972)
In vivo studies of a new ultrathin membrane for hemodialysis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, vol.XVIII, 106.

31 - KOLFF W.J. - De kunstmatige nier.
Thèse de médecine, Groningen 1946.

32 - LEONARD E.F. (1971) - Report from the study committee on membrane test procedures.
Proceedings of the IVth Annual contractors conference NIAMD NIH, 1971, p.192.

33 - LIPPS B.J., GOTCH F.A., HOLMES G.W., EVANS M.C., SARGENT J.A. and TEISINGER C.L. (1971)
Hollow Fiber Kidney.
Proceedings of the 4th Annual contractors conference NIAMD NIH, 1971, p.9.

34 - MAN N.K., RONDON-NUCETE M., KAMOUN P.P., PLEAU J.M., ZINGRAFF J. et JUNGERS P. (1972)
L'acide guanidino-succinique chez les urémiques traités par hémodialyse périodique.
J. d'Urologie et Néphrologie, 78, 750.

35 - MILLER J.H., SHINABERGER J.H., and MARTIN F.E. (1972)
Dialysis membranes : cellulose acetate compared with other available membrane materials.
Abstracts Vth International Congress of Nephrology, p.26, Mexico 1972.

36 - MILLORA A.B., WOODRUFF M.W., and KILEY J.E. (1972)
Comparison of higher blood flow hemodialysis with lower blood flow in light of the square meter - hour hypothesis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.
vol. XVIII, 85.

37 - PALMA J.R. De, ABUKURAH A., RUBINI M.E. (1972)
"Adequacy" of Haemodialysis.
Proceedings of the European Dialysis and transplant association, vol.IX, 265.

38 - QUADRACCI L.J., CAMBI V., CHRISTOPHER T.G., HARKER L.A., and STRIKER G.E. (1971) - Assay of serum abnormalities in uremic and dialysis patients. Evidence for depletion of vital substances in hemodialysis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.
vol. XVII, 96.

39 - SACHS Ch. (1968) - Aspects théoriques et pratiques du choix des membranes dans l'utilisation des reins artificiels.
Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1968, 7, Flammarion Edit. Paris.

40 - SAUSSE A. (1973) -
Communication personnelle.

41 - SCRIBNER B.H. (1973)
Communication personnelle.

42 - SCRIBNER B.H. (1965) - Discussion.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 11, 29.

43 - SCRIBNER B.H., FARRELL P., MILUTINOVIC J. and BABB Al.(1972)
Evolution of the Middle molecule hypothesis.
Abstracts of plennary sessions and symposia of the Vth international congress of Nephrology.
Mexico, 1972, p.63.

44 - SHINABERGER J.H., MILLER J.H., ROSENBLATT M.G., GARDNER P.W., CARPENTER G.W. and MARTIN F.E. (1972)
Clinical studies of "low flow" dialysis with membranes highly permeable to middle weight molecules.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, vol.XVIII, 82.

45 - TENCKHOFF H., WARD G., and BOEN S.T. (1965)
The influence of dialysate flow rate on peritoneal clearances.
Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association, vol.II, 113.

46 - TESCHAN P.E. - On the pathogenesis of Uremia (1970).
Editorial in : The American Journal of Medicine, vol.48, 671.

47 - VANTELON J., ZINGRAFF J., MAN N.K. et BACHET J. (1969)
Hémodialyse périodique. Techniques utilisées à l'hôpital Necker en 1969.
Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker, 1969, 263, Paris, Flammarion édit.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !